N° d'ordre : 64
Série : E

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. COMSA

1re THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DU THYMUS.

2e THÉSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 6 Janvier 1941 devant la Commission d'examen

MM. E. TERROINE, *Président*
R. BONNET, BOUNOURE, *Examinateurs.*

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIES PAUL VALLIER
—
1941

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. COMSA

1re THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DU THYMUS.

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 6 Janvier 1941 devant la Commission d'examen

MM. E. TERROINE, *Président*
R. BONNET, BOUNOURE, *Examinateurs.*

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIES PAUL VALLIER, CLERMONT-FERRAND-PARIS

1941

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

DOYEN

A. DANJON, Professeur d'Astronomie.

DOYEN HONORAIRE

E. BATAILLON.

PROFESSEURS HONORAIRES

E. CHATTON, E. ESCLANGON, M. FRÉCHET, H. GAULT, M. GIGNOUX, L. HACKSPILL, E. DE MARGERIE, G. RIBAUD, E. TOPSENT, G. VALIRON, H. VILLAT.

PROFESSEURS

E ROTHE	Physique du Globe.
H. OLLIVIER	Physique générale.
E. TERROINE	Physiologie générale.
J. DE LAPPARENT	Minéralogie et Pétrographie.
G. CERF	Analyse supérieure.
G. DUBOIS	Géologie et Paléontologie.
P. FLAMANT	Calcul différentiel et intégral.
P. DE BEAUCHAMP	Zoologie et anatomie comparée.
L. BOUNOURE	Biologie générale.
R. ROMANN	Chimie générale et Chimie physique.
G. FOEX	Physique expérimentale.
A. KIRRMANN	Chimie organique.
H. CARTAN	Mathématiques générales.
H. WEISS	Physico-chimie des hydrocarbures.
L. NÉEL	Physique générale.
G. HUGEL	Chimie du pétrole.
R. HOCART	Minéralogie.
R. BONNET	Physique et chimie biologique.
A. CHRÉTIEN	Chimie minérale.
J. MARESQUELLE	Botanique.
N...	Botanique.
N...	Mécanique rationnelle.
N...	Chimie générale.

MAITRES DE CONFÉRENCES

CH. STAEHLING	Chimie appliquée.
A. ROUSSEL	Mathématiques générales.
H. FORESTIER	Chimie.
J. ROTHE	Physique du Globe.
CH. SADRON	Physique générale.
E. WOLFF	Biologie générale.
PH. L'HÉRITIER	Zoologie.
J. YVON	Physique mathématique.
L. GAGNIARD	Physique du Globe.
A. HEE	Botanique.
CH. EHRESMANN	Mathématiques.

SECRÉTAIRE

E. MARANDON.

AVANT-PROPOS

La question de la signification physiologique du thymus est certainement parmi celles qui ont donné les résultats les plus décevants à ceux qui l'ont abordée. Elle est posée depuis bientôt un siècle et il est significatif de constater que la grande majorité des auteurs qui l'ont étudiée depuis, reprennent le travail au même point que leurs prédécesseurs, en essayant de préciser les conséquences de l'ablation du thymus. En 1933, TRENDELENBURG pouvait encore conclure : « avant d'aller plus loin et avant de discuter les conditions d'action du thymus, il faudrait réaliser l'accord sur la question de savoir si oui ou non l'ablation du thymus provoque des troubles ».

La très grande majorité des résultats expérimentaux relatés étant l'objet de controverses, il est difficile d'en faire un classement pour dégager les progrès effectivement réalisés dans ce domaine. Nous y avons renoncé et dans l'exposé historique qui va suivre, nous avons adopté comme seul critère pour le classement des recherches dont il sera question, la méthode de travail adaptée par les auteurs respectifs.

Nous avons également renoncé à prendre dans nos recherches des repères dans la littérature, sauf pour ce qui est de la préparation des extraits, où nous avons essayé plusieurs méthodes déjà mentionnées avant nous, telle celle de NITSCHKE et celle d'ASHER. Nous avons dû poser comme premier point à atteindre dans nos recherches, la description souvent essayée, de l'état thymiprive.

Les expériences que nous allons relater, portent sur 843 cobayes. Elles ont été faites en grande partie à l'Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, sous la direction de M. le Professeur ARON. En raison des événements, nous avons été obligés de terminer quelques-unes des expériences à la Faculté de Médecine de Cluj (Roumanie). Nous remercions M. le Professeur DRAGOI pour l'hospitalité qu'il a bien voulu nous accorder.

Nous tenons à exprimer notre entière gratitude à M. le Professeur BOUIN, Directeur de l'Institut d'Histologie de Strasbourg, pour l'intérêt qu'il a porté à nos recherches et pour les directives précieuses que nous lui devons.

HISTORIQUE

I. — Conséquences de la thymectomie.

Comme nous venons de le dire, la question de savoir si oui ou non l'ablation du thymus détermine chez le sujet opéré des troubles caractéristiques doit être considérée comme ouverte. Des syndromes thymiprives ont été décrits par de nombreux auteurs ; cependant ces descriptions ne concordent que très approximativement et les auteurs qui ont cru pouvoir affirmer que la thymectomie est supportée sans conséquences ne sont pas moins nombreux.

Parmi les points communs de toutes les descriptions, citons en premier lieu le seul, sur lequel l'accord est général ; la thymectomie doit être faite sur de jeunes animaux. Les auteurs qui ont enlevé le thymus a des animaux adultes (Langerhans et Saveliew, 1893 ; Sinnhuber, 1903 ; van Allen, 1926, chez le lapin) n'ont vu aucun trouble chez leurs animaux par la suite.

Les troubles constatés chez les animaux thymiprives par les auteurs qui les ont décrits se caractérisant dans l'ensemble par leur allure chronique (1). Le syndrome thymiprive consiste, d'après ces auteurs, en un arrêt de la croissance avec amaigrissement, abattement et asthénie ; la plupart des auteurs parlent d'épuisement lent et progressif. Un autre trait commun des descriptions données pour l'état thymiprive est représenté par le long stade de latence des troubles, stade pendant lequel l'animal semble indemne (2).

L'aboutissant de cet état pathologique est très discuté. D'après Friedleben (1858), Hofmeister (1894) chez le chien et le lapin, il est inéluctablement mortel, chez le poulet, Tarulli et Lo Monacs (1900) arrivent à la même conclusion. La mort des chiens thymiprives est considérée également comme inéluctable par Matti (1910-1912) ; il en serait de même pour le rat, d'après Magnini (1915).

De nombreux auteurs affirment, par contre, que les troubles consécutifs à la thymectomie sont passagers.

---

(1) Il convient de signaler que Restelli (1845) et Treupel (1894) ont relaté, que chez le chien et le lapin la thymectomie détermine des troubles graves, rapidement mortel ; il est probable que ces observations doivent être mises sur le compte de la technique opératoire rudimentaire de ces auteurs.

(2) Entre le stade de latence et le début de l'amaigrissement, Klose (1910) chez le chien et Flesch (1910) chez le rat, ont signalé une phase d'obésité passagère. Cette description n'a été confirmée par aucun autre auteur.

D'après Tarulli et Lo Monaco (1903) chez le chien, Basch (1905), Ranzi et Tandler (1910) chez le même animal les conséquences de la thymectomie — qu'il décrit à peu de choses près comme nous les avons résumés plus haut — guérissent au bout de 4 à 5 mois. Ugo Soli (1907) arrive à des constatations semblables chez le poulet. Ghika (1907) constate chez le chat que les deux terminaisons sont possibles, une partie de ses animaux meurent en état de cachexie, les autres guérissent.

Le caractère passager des conséquences de la thymectomie est affirmé par les auteurs qui considèrent que les conséquences de l'ablation du thymus sont bénignes et se limitent à un retard passager de la croissance des animaux opérés, sans atteinte de l'état général. C'est dans ce sens que concluent Koenig (1904) qui, dans un seul cas, a tenté l'ablation totale chez un enfant atteint d'hypertrophie du thymus ; l'auteur met néanmoins en garde contre cette opération, car le retard de croissance est très important. La même observation est faite par Lucien et Parisot (1909) chez le lapin et par Odinet (1934) chez le même animal. D'après Lucien et Parisot, le retard de la croissance augmente pendant 20-30 jours environ et diminue par la suite ; aucune atteinte de l'état général n'est observée. Paton (1926), Kijonari (1927) constatent également l'arrêt passager de la croissance chez le cobaye thymiprive ; Scapaticci (1938) arrive à la même conclusion chez le lapin.

Enfin, bon nombre d'auteurs nient que l'ablation du thymus détermine des troubles quelconques et attribuent à l'intervention de facteurs accidentels les conséquences de la thymectomie observées par d'autres. Au sujet des expériences d'Abelous et Billard (1896) qui relatent que les grenouilles thymiprives sont atteintes de sphacèle de la peau en plaques, d'oedèmes et de paralysie et meurent au bout de quelques semaines, Ver Eecke a démontré que les animaux sont atteints de la septicémie gangréneuse des batraciens ; Hammar (1905) et Agafonow (1927) n'ont vu aucun trouble chez les grenouilles thymiprives. Chez le poulet, le chien et le chevreau, Fischl (1909) constate également que l'ablation du thymus est supportée et que la croissance des animaux est normale. Chez le poulet, Maughan (1938) confirme ces observations. Mlle Schultze (1933) chez le cobaye ne voit aucun trouble à la suite de la thymectomie. Park et Mc. Clure arrivent à la même conclusion chez le chien ; ils attribuent (1919) tous les troubles consécutifs à l'ablation du thymus, tels qu'ils ont été décrits par d'autres auteurs aux mauvaises conditions, dans lesquelles ces auteurs ont gardé leurs animaux opérés. Hart et Nordmann (1915) qui dans une première série d'expériences sur le chien ont observé à la suite de la thymectomie l'affaiblissement progressif des animaux qui finissaient par mourir dans un état d'épuisement total, relatent que par la suite ils

ont réussi à garder en bonne santé les chiens thymiprives en les élevant dans des bonnes conditions, en soignant surtout la peau (brossage quotidien).

En somme, aucune image nette ne se dégage de ces observations et tous les résultats relatés au sujet des suites de la thymectomie ont été contredits. Nous avons déjà fait allusion à l'objection le plus souvent formulée par les auteurs qui n'ont constaté aucune conséquence de la thymectomie et qui considèrent les troubles décrits par d'autres auteurs comme l'effet de facteurs accidentels, généralement les soins insuffisants des animaux opérés. Il convient de citer ici l'opinion d'Asher — dont il sera plus largement question à propos de l'étude de l'hyperthymisme — qui considère que les conséquences de la thymectomie se résument précisément en la sensibilité accrue de l'animal thymiprive aux facteurs nocifs accidentels. Cette idée est contenue dans la critique de Ver Eecke aux conclusions d'Abelous et Billard (voir plus haut), Ver Eecke laisse ouverte la question de savoir si la grenouille thymiprive est plus sensible à la septicémie gangréneuse que la grenouille normale. La grande sensibilité des animaux thymiprives aux infections accidentelles (dermatoses, diarrhée, coryza) est signalée par la plupart des auteurs qui ont décrit les conséquences de la thymectomie ; même Park et Mc. Clure, qui croient que l'ablation du thymus ne détermine aucun trouble chez le chien, sont obligés de relater que chez les chiens thymiprives les cas mortels de « maladie » (distemper) sont particulièrement fréquents. Les auteurs qui ont vu des troubles à la suite de l'ablation du thymus attribuent les résultats négatifs des autres à ce que l'extirpation du thymus n'a pas été totale. La thymectomie est en effet difficile à réussir, quelle que soit la technique employée. Basch fait remarquer que le fragment de thymus que l'on aura laissé en place peut assurer la survie de l'animal jusqu'à l'âge adulte et involuer ensuite ; à l'autopsie ceci donne la fausse image d'une thymectomie totale réussie. A ce sujet, Park et Mc. Clure posent l'alternative suivante ; ou bien le thymus est indispensable à la vie et dans ce cas on ne conçoit pas qu'un organe indispensable de cette taille puisse être suppléé par un fragment minime, ou bien ce fragment est suffisant et dans ce cas le thymus ne peut avoir une fonction bien importante. Quant à la régénération rapide observée sur le thymus détruit par irradiation aux rayons X par Jolly et sur le thymus lésé par l'action de sérums cytotoxiques spécifiques par Weymeersch, il semble douteux qu'elle puisse être observée à partir d'un fragment de thymus laissé en place lors d'une extirpation incomplète de l'organe. Elle n'a été observée que chez le poulet par Basch (1908) ; chez le chien et le lapin, d'après les études systématiques de Fulci (1913), le fragment de thymus laissé en place lors d'une thymectomie partielle a plutôt tendance à s'atrophier.

En résumé, la question de savoir s'il existe un état pathologique caractéristique déterminé par l'ablation du thymus ne peut pas être tranchée par l'analyse de la littérature antérieure à nos recherches. Il va de soi, qu'il en est de même au sujet de toutes les suites de la thymectomie sur tel organe ou telle fonction, qui ont été décrites.

Nous ferons plus loin mention des lésions observées chez les animaux thymiprives.

Les recherches plus précises sur *l'état de nutrition en général* et sur le *métabolisme* du sujet thymiprive sont sporadiques. A vrai dire si on fait abstraction de quelques travaux isolés (tels ceux de Hirota et Okamoto (1937), qui signalent chez le lapin thymiprive la baisse de la teneur du sérum en eau ; ceux de Turpin, Serane et Valetta (1938) qui, dans les mêmes conditions constatent la baisse de la teneur du foie en glutathion), on peut constater que la seule question qui a préoccupé à ce sujet les auteurs, est celle des troubles du métabolisme du calcium chez le sujet thymiprive. La calcémie a été trouvée augmentée (Imamura, 1937) ou abaissée (Ornstein et Lucinesco, 1938) chez le chien thymiprive. La littérature est surtout abondante au sujet d'un aspect particulier du métabolisme du calcium, l'ossification.

Les troubles du développement des os déterminé par l'ablation du thymus, ont été entrevus par Friedleben, qui décrit la grande fragilité des os chez le chien thymiprive. Basch (1905) signale que chez le jeune chien thymiprive les os sont flexibles, s'incurvent et s'épaississent, les fractures guérissent très lentement et le cal est défectueux. Ces mêmes lésions sont retrouvées par Mc. Lennan (1907) chez le lapin thymiprive. Basch observe que le chien thymiprive élimine environ deux fois autant de calcium par les urines que le sujet normal. Il est vrai que Sinnhuber (1903) n'a constaté aucune perte de calcium chez le chien thymiprive ; mais d'après Basch, les chiens de Sinnhuber étaient trop âgés au moment de l'opération et présentaient en outre des troubles digestifs qui auraient pu fausser les résultats.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, Basch relate que ces troubles disparaissent chez le chien thymiprive, dès qu'il atteint l'âge de 5-6 mois. C'est également l'avis de Soli (1907) qui observe les lésions osseuses chez le chien et le poulet thymiprive ; il signale également qu'au début, les poules thymiprives pondent des œufs sans coque. D'après Klose, qui considère que l'ablation du thymus est inéluctablement mortelle chez le chien, les lésions osseuses vont en s'aggravant jusqu'à la mort de l'animal ; c'est également l'avis de Matti (1912) qui le premier identifie l'ostéopathie du chien thymiprive au rachitisme. Il signale que les lésions osseuses sont particulièrement graves chez les chiens de grandes races (danois, Saint-Bernard), alors que le foxterrier est indemne.

Cette sensibilité accrue au rachitisme, présentée par le chien de race grande est confirmée par RENTON (1916), qui a étudié les lésions osseuses chez le chien thymiprive et constate qu'elles ont la même intensité chez le chien thymectomisé que chez le témoin. PAPPENHEIM (1919) formule le même avis. Enfin, chez le chien thymiprive gardé dans de bonnes conditions, HART et NORDMANN (1915), PARK et Mc. CLURE (1919) ne constatent aucun trouble de l'ossification. L'existence d'une ostéopathie thymiprive a été niée par LANGERHANS et SAWELIEW (1893), SOMMER et FLÖRCKEN chez le chien ; LUCIEN et PARISOT (1909) et ODINET (1934) chez le lapin et d'une façon générale par tous les auteurs qui considèrent les conséquences de la thymectomie comme anodines.

Les troubles du métabolisme du calcium observés par SOLI chez le poulet thymiprive (ponte d'œufs sans coque) sont niés par MORGAN (1930), RIDDLE et KRIZENECKY (1931) qui attirent l'attention sur le fait que les premiers œufs pondus par un jeune oiseau sont fréquemment mous. Les mêmes auteurs signalent cependant, que l'administration de thymus per os chez les pigeons qui pour une raison inconnue pondent des œufs sans coque, fait cesser ce trouble.

Pour les auteurs qui admettent son existence, la nature de l'ostéopathie thymiprive est mal précisée. BASCH la considère comme différente du rachitsime, KLOSE également ; ce dernier auteur montre des coupes d'os qui sont assez différentes de celles d'un os rachitique. A la suite des travaux de MATTI, KLOSE a cependant admis (1914) que l'ostéopathie thymiprive est identique au rachistisme.

Ceci est également l'avis de HIROTA (1937) qui signale que le rachitisme expérimental du rat est particulièrement grave chez l'animal thymiprive. Il est vrai que le même auteur signale que l'extrait de thymus préparé selon ASHER est dépourvu de tout effet curatif sur le rachitisme expérimental du rat. Cette dernière conclusion est confirmée par MESSINI et COPPO (1936) et démentie par ROSSANI (1938). MESSINI et COPPO signalent également que l'ergostérine irradiée est sans effet sur l'ostéopathie thymiprive.

La question de savoir si l'ostéopathie thymiprive existe et si elle est identique au rachitisme doit donc rester ouverte. Quant au raisonnement de MESSINI et de HIROTA, qui croient pouvoir affirmer que les lésions osseuses chez le sujet thymiprive ne sont pas identiques au rachitisme et ceci uniquement sur la foi des résultats incohérents des épreuves de traitement, les auteurs ont le tort de considérer tout rachitisme comme reconnaissant la même cause pathogénique, ce qui est vraisemblablement faux.

Nous résumons une fois de plus la note générale de la littérature au sujet de la thymectomie ; l'image qu'on peut en dégager, est parfaitement incohérente.

II. Conséquences de l'hyperthymisation.

A) *Effets toxiques des préparations de thymus.*

La même image, assez confuse, est donnée par l'ensemble des travaux entrepris pour fixer dans ses grandes lignes le syndrome de l'hyperthymisme. Au début, on s'est servi, pour ces expériences, d'injections du suc de presse de la glande fraîche, ou de son émulsion dans de l'eau ou du sérum physiologique. Les premiers travaux entrepris, dans ce sens, furent ceux de Svehla (1898-1900) qui signale, chez le chien narcotisé, une baisse de la pression artérielle sous l'influence du suc de presse de thymus frais. Chez le chien non narcotisé, une injection de suc de presse de thymus sous la peau — la quantité n'est pas indiquée — provoque un état d'agitation suivi de coma et de mort en quelques heures ; la mort est précédée par des convulsions.

Pugliese (1903) a constaté que les effets de l'extrait de thymus, sur la pression artérielle, variaient d'un échantillon à l'autre. Moorhead (1905) confirme les résultats de Svehla, en ce qui concerne les convulsions survenant avant la mort des chiens, à la suite d'une injection d'extrait de thymus sous la peau ou dans le péritoine. Gouin et Andouard (1906) ont provoqué une forte diurèse, chez le veau, par des injections de suc *de* presse sous la peau. Albanese (1906) signale que l'extrait de thymus diminue la résistance des cobayes au chloroforme.

L'intoxication au thymus a fait l'objet des recherches de Nordmann et Hart (1908) qui ont vu des cobayes mourir à la suite d'une injection sous-cutanée d'émulsion de thymus broyé, la mort survenait très vite, dans un état de dypsnée et d'angoisse, et à l'autopsie, on retrouvait des hémorragies de la surrénale, c'est-à-dire exactement la réciproque des résultats de Ambard (1903) qui a vu des hémorragies du thymus dans l'intoxication à l'adrénaline. Les effets dépresseurs ont été confirmés par Lucien et Parisot (1909), Scholaw 1910) et Miller (1911). En outre, sur les pattes postérieures d'un chat éviscéré et décapité, perfusées par l'artère iliaque, Farini et Vidoni (1909) ont constaté des effets vasoconstricteurs de l'extrait de thymus.

Ces constatations ont été très discutées. Patta (1907) signale l'incohérence des effets de l'extrait de thymus sur la pression artérielle ; des travaux, à la suite de ceux de Popper (1905) signalent que l'effet dépresseur de l'extrait de thymus est en relation avec la coagulation in vivo, qu'il provoque, notamment dans le cœur de l'animal. Cette observation est confirmée par Wolfram (1909) et Fischl (1914) ; tous les auteurs signalent que, quand l'extrait de thymus n'a pas d'effet coagulant, il est

également inactif sur la pression artérielle. D'autre part, VINCENT (1906) constate que cet effet dépresseur est reproduit avec les extraits de foie, de rate, de muscle, de rein et de ganglion lymphatique.

SCHWARTZ et LEDERER (1908) identifient, par des recherches chimiques le principe dépresseur de l'extrait de thymus à la choline. C'est évidemment une explication un peu simpliste ; même en laissant de côté les effets de l'extrait de thymus, dont certains sont très différents de ceux de la choline, à savoir l'effet vasoconstricteur, l'effet augmentant la pression artérielle, [vu par POPIELSKI à l'aide des extraits obtenus avec de l'acide chlorhydrique dilué (1909)], l'action dépressive de la choline n'est nullement liée à un effet coagulant. L'intoxication par le thymus, car c'est bien de cela qu'il s'agit, est certainement plus complexe. De plus (les travaux de VINCENT en font foi), toutes ces actions ne semblent pas spécifiques.

Signalons encore parmi les propriétés pharmacodynamiques du thymus, celle constatée par LUKACS (1929) et ALONCLE (1931) de renforcer l'action de la posthypophyse sur le muscle utérin ; celle vue par NITSCHKE (1929) et confirmée par REISS, WINTER et HALPERN, sur le lapin (1930) et par NITESCU et BENETATO (1932) de faire baisser le calcium et le phosphore du sang, propriété, du restes présentée également par les extraits de rate, et due, de l'avis de NITSCHKE, à la substance tétanisante que NITSCHKE, lui-même (1932) et SCHUMACHER (1932) ont signalé dans l'urine des spasmophiles.

Enfin, AGAFONOW (1927) constate que les extraits de thymus arrêtent le cœur de grenouille et ralentissent celui des mammifères. On peut compter dans ce groupe les recherches de BOENHEIM, qui a remarqué une baisse du chlore sanguin chez le chien par l'injection du suc de presse de thymus.

Il y a lieu de se rendre compte d'une chose au sujet de ces divers effets de l'extrait de thymus ; que ces effets soient spécifiques ou non, qu'ils soient dûs aux protides, aux nucléines, aux bases azotées libres ou à n'importe quelle autre substance, ils représentent, peut-être, des résultats intéressants au point de vue pharmacodynamique, mais ils ne renseignent rigoureusement en rien sur la signification physiologique du thymus. Ils s'écartent par trop des conditions normales et le plus souvent à la fin de l'expérience l'animal prouve par son trépas l'importance de cet écart. Il en est de la pharmacologie comme de l'histophysiologie ; il est malaisé d'étudier les effets toxiques d'une substance dont l'existence n'est pas prouvée, tant s'en faut, par la physiologie.

Enfin, il convient de signaler que, d'après MIJAGAWA et WADA, des grosses doses répétées d'extrait de thymus purifié d'après ASHER n'ont sur le rat aucun effet nocif, à part un léger retard de croissance.

B) Effets de l'hyperthymisation sur le développement.

a) *Amphibiens.*

C'est Gudernatsch (1912) qui donne le thymus comme aliment à des larves de grenouille. On connaît les résultats très précis obtenus par Gudernatsch avec la thyroïde administrée de cette manière à des têtards ; la métamorphose rapide déclenchée par ce procédé est une donnée sans équivoque. En ce qui concerne le thymus étudié de la même façon, les résultats de Gudernatsch sont moins clairs. Les têtards alimentés de thymus restaient, il est vrai, à l'état de têtards, alors que les larves nouvelles avaient déjà accompli leur métamorphose. En même temps, leur croissance était presque arrêtée ; à l'approche de la métamorphose qu'elles ébauchent seulement, tous les animaux mouraient.

Adler (1914) signale que la thymectomie ralentit la croissance du têtard, sans que la métamorphose soit accélérée. Il faut noter que son matériel comporte trois animaux en tout.

Abderhalden (1915) reprend les essais de Gudernatsch. Il confirme les résultats obtenus par cet auteur avec la thyroïde ; en ce qui concerne le thymus, il est beaucoup plus réservé. Kahn (1916) conclut dans le même sens.

Stettner (1916) applique le dispositif de Gudernatsch à de nombreux organes et constate que le thymus et l'ovaire ont chacun un effet retardant sur la métamorphose. Cependant, les têtards nourris de mélange de thymus et d'ovaire accomplissaient leur métamorphose dans les délais normaux.

Mlle Hoskins ne voit aucune modification chez le têtard ayant reçu une greffe homologue de thymus.

Romeis (1925) et Abderhalden (1926) constatent que l'effet retardant du thymus sur la métamorphose n'est observé que lorsque toute la nourriture du têtard est représentée par du thymus broyé. Lorsque l'aquarium, dans lequel se trouvaient les têtards, était planté d'algues, la métamorphose se produisait normalement. On a l'impression que le thymus est un aliment insuffisant, et que le retard de la métamorphose est plutôt l'effet d'une carence. Les résultats de Stettner sont faciles à comprendre dans le même sens.

C'est là certainement une explication simpliste. L'effet retardant de la métamorphose est obtenu par Abderhalden avec de l'acide oléique ; de même (Krizenecky) les têtards nourris de mélanges de thymus et de thyroïde ne manifestent aucune précocité de la métamorphose. Carence et intoxication semblent s'intriquer dans ces résultats et Abderhalden conclut que la métamorphose du têtard est un mauvais objet d'étude des glandes à secrétion interne. Dessy (1930) qui a entrepris des études com-

parées de l'effet du thymus de veau et de bœuf sur la métamorphose, arrive à des résultats parfaitement incohérents.

Uhlenhuth nourrit des Axolotl avec du thymus. Cette nourriture ne détermine aucun trouble chez des jeunes larves dont le thymus est encore épithélial ; dès que le thymus prend la structure réticulaire de l'organe adulte, les larves présentent des convulsions. Celles-ci durent jusqu'aux approches de la métamorphose, ou plus exactement jusqu'à l'apparition des parathyroïdes. Croissance et métamorphose restent normales. Chez l'amblystoma adulte le thymus donné per os ne produit aucun trouble. Uhlenhuth conclut qu'il existe, chez l'axolotl, deux mécanismes s'opposant à l'action tétanisante du thymus : l'un, inconnu, est suffisant pour neutraliser le thymus propre de la larve, mais il est débordé par l'hyperthymisation. L'autre, représenté par les parathyroïdes, est plus puissant.

L'action tétanisante de l'hyperthymisme a été supposée par de nombreux cliniciens à l'époque où la spasmophilie était rattachée à l'état thymico-lymphatique. Cependant la tentative de la prouver par l'expérience ont toujours échoué. Gebele ne constate aucun allongement de la durée de survie des chiens parathyréoprives s'il leur extirpait également le thymus ; Larsen et Fisher croient que l'extrait de thymus a plutôt une action antitétanisante. L'expérience d'Uhenhuth reste sans équivalent sur les mammifères.

b) *Mammifères.*

Parmi les procédés d'hyperthymisation, la greffe a été peu employée. De plus, les auteurs qui l'ont réussie se préoccupent toujours du sort du greffon plutôt que de celui de l'animal. Les expériences des auteurs qui ont implanté des thymus pathologiques sont hors de cause (tel Bircher qui a provoqué chez le chien un syndrome rappelant la maladie de Basedow par une greffe de thymus persistant humain). Grimani précise que la croissance du lapin restes normale après la greffe autoplastique de thymus (il ne cherche pas à départager si c'est malgré la thymectomie ou à cause de la greffe). Demel (1922) signale que la greffe homoplastique de thymus chez le rat (sans thymectomie du receveur) accélérait la croissance : le thymus de jeune rat serait particulièrement actif.

L'hyperthymisation par injection ou ingestion de préparations diverses de thymus a été beaucoup plus couramment employée : l'ingestion de thymus entier, procédé très courant, comporte cependant une cause d'erreur que nous avons signalée à propos des expériences sur les têtards. Romeis (1926) signale que des rats nourris exclusivement de thymus dépérissaient rapidement ; s'agit-il là des effets d'une intoxication ou d'un état de carence ? La même réserve doit être faite pour les expériences où le thymus a été substitué calorie par calorie (souvent malencontreusement

gramme par gramme) à un autre aliment. La ration peut en effet devenir incomplète de par le fait même de cette substitution. Que la substitution ait comme conséquence une simple baisse de l'état général, telle qu'elle a été décrit par Balawanetz (1930) ou Mac Kay (1935) ou bien que des syndromes plus précis en soient la conséquence (Charrin et Ostrowsky ont vu se développer des lésions rachitiques chez le chien nourri de thymus) la question de savoir si le régime était complet reste toujours ouverte.

La même question peut se poser au sujet d'expériences où l'adjonction du thymus à la ration a produit l'amélioration de l'état de l'animal. Signalons dans cet ordre d'idées les expériences de Glessner (1918) qui a constaté que les lapins hyperthymisés réparaient des fractures plus vite ; de même celles de Parhon et Cahane (1931), Podhrasky (1931) et Krizenecky (1931) qui sur des oiseaux obtiennent par adjonction de thymus à la ration l'accélération de la croissance. Nous indiquerons plus loin, au sujet des travaux de Krizenecky les réserves que ces expériences peuvent suggérer.

Nous venons de faire allusion à des rapports possibles entre le thymus et les états de carence. Cette question a préoccupé de nombreux auteurs, surtout à l'époque où des états de carence comme le rachitisme étaient rattachés au tableau clinique de l'état thymico-lymphatique. C'est ainsi que Mendel (1903) et Mettenheim ont tenté, sans succès, de traiter le rachitisme par une opothérapie thymique. L'involution du thymus dans les avitaminoses (Funk et Douglas, 1913 ; Mac Carrison, 1915 ; Simonnet, 1917) rendent plus probable la supposition d'une relation du thymus avec les vitamines (1). Glanzmann (1923) met des jeunes rats à un régime pluricarencé. Au stade de maladie l'adjonction de thymus à la ration fait reprendre la croissance et le développement génital. Toujours sur des rats en carence multiple Scheer confirme les résultats de Glanzmann ; il ajoute que l'adjonction de thyroïde ou de testicule à la ration des rats aggrave plutôt la maladie par carence. La reprise de la croissance des rats carencés et hyperthymisés est expliquée par Scheer par la supposition que le thymus augmente la capacité d'imbibition des protides (il met cette faculté en évidence avec une bouillie de muscle broyé).

Nishimura et Tanaka (1929) voient le thymus des rats diminuer sous l'influence d'un régime comportant un excès de vitamines du groupe B.

Le rôle du thymus dans les carences a été surtout étudié par Asher et ses collaborateur. Asher et Ratti (1930) voient que la vitesse de croissance des jeunes rats augmente à la suite de l'ingestion ou de l'implantation

(1) De Ruyter (1938) constate que l'involution du thymus lors des avitaminoses ne diffère pas de celle produite par le jeûne.

de thymus de cobaye. Chez le rat pluricarencé, au stade « poids constant » l'implantation de thymus fait reprendre la croissance, de même qu'elle protège le rat contre le rachitisme expérimental (les témoins font un rachitisme grave). Asher constate que cette propriété du thymus, de protéger contre les maladies par carence, est liée à l'extrait aqueux ; l'extrait lipoïdique est inactif.

L'extrait aqueux augmente la vitesse de croissance du rat normal, mais sans produire de géants ; la croissance du sujet hyperthymisé reste à la limite supérieure de la croissance normale, fait confirmé par Odinet (1934) chez le cobaye.

Sur le rat carencé, l'extrait prolonge la phase de croissance s'il est donné dès le début de la carence ; donné plus tard, il retarde le début de l'amaigrissement. La fraction active n'est pas précipitée par l'ébullition en milieu faiblement acide ; elle est précipiée par l'alcool à 70°. Cette dernière remarque (Asher et Stotzer, 1931) permet de la différencier de la substance, mise en évidence par Thurner (1923) et retrouvée par Asher, Muller, Novinski et Scheinfinkel) qui augmente la résistance du muscle strié à la fatigue. En effet, alors que la fraction stimulante de la croissance est précipitée par l'alcool à 70°, la fraction augmentant la résistance du muscle est soluble dans l'alcool.

Par la suite, Asher et Zenklusen affirment que la croissance du rat normal n'est pas stimulée par leur extrait. Ils pensent que son action n'est constatable que sur des animaux soumis à un régime qui, san être franchement carencé, ne permet pas une croissance normale.

Soumis à ce régime (constitué par de la viande) les rats hyperthymisés conservent la vitesse normale de croissance, les témoins grandissent tant bien que mal et les animaux thymectomisés font une maladie grave par carence.

Asher propose le nom de « thymocrescine » pour l'hormone thymique. Asher et Baschmann obtiennent un extrait plus purifié en saturant l'eau d'extraction du thymus par le sulfate d'ammonium, la thymocrescine se trouve dans le précipité formé.

L'effet favorable du thymus sur la croissance a été confirmé par Miyagawa et Wada sur le rat et par Amato sur le lapin. Des résultats contraires, relatés par Ranzi et Tandler, par Mlle Hewer, par Parhon et Coban (1) peuvent être expliqués par la purification insuffisante des extraits ou par les doses employées ; en effet, Miyagawa et Wada signalent que des fortes doses d'extrait de thymus n'ont pas l'effet favorable des doses plus petites sur la croissance.

(1) Plus récemment, Parhon et Cahane signalent (1938) que chez les animaux hyperthymisés le poids des viscères est plus grand et que le foie est plus riche en glycogène que chez le sujet normal.

La conclusion qu'Asher dégage des travaux de son école est la suivante :

Le thymus favorise la croissance et le développement génital.

Il n'est pas indispensable et peut-être suppléé par un excès de vitamines.

Ne serait-il pas tout simplement un organe particulièrement riche en vitamines ? Telle est la question que se pose V. Euler (1933). Cet auteur soumet des rats à un régime comportant une carence B (étant donné que la thymocrescine est soluble dans l'eau et que le rat ne fait pas d'avitaminose C). Ce régime additionné de thymus permet la survie et la croissance ; mais, s'il est complété par adjonction du groupe B, le thymus ne produit aucun effet additionnel. A la suite de cette expérience et des recherches de Glick et Biskind (1934) qui par des dosages chimiques ont montré la richesse du thymus en vitamine C, Asher et Bachmann reprennent l'expérience sur le rat carencé.

Leur ration de base comporte une carence B. L'adjonction d'extrait de thymus permet une reprise de la croissance, mais les rats meurent quand même si on ne leur ajoute pas de facteur B à la ration (1).

La prologation de la durée de la survie des rats carencés et hyperthymisés a été observée également par Hirota (1938) dans les carences A et B.

En résumé, Asher considère le thymus comme un organe de résistance à certaines conditions pathologique (par exemple, les carences). On se rappelle à ce sujet que Park et Mac Clure exigent que les expériences sur l'état thymiprive soient conduites dans les conditions optima pour les animaux en essai. Si la manière de voir d'Asher est exacte, Park et Mac Clure exigent que l'on se place délibérémente dans des conditions où on est sûr que le syndrome thymiprive n'apparaîtra pas. Avant d'étudier les conditions dans lesquelles le thymus n'est pas nécessaire, l'on doit essayer de se rendre compte d'abord dans quelles conditions il l'est ; cette concluison de Trendelenburg nous paraît juste. Il est vrai que dans un grand nombre d'expériences les témoins sont aussi malades que les animaux thymiprives. Matti seul a pu affirmer que ses chiens témoins sont restés en bonne santé.

Au nombre des essais faits sur l'action de l'extrait de thymus, signalons les expériences de Einhorn, Rowntree, Hanson, Clark, Steinberg et Shannon. Ces auteurs produisent (par greffe ou par injections d'extrait) un état d'hyperthymisme dans des générations successives de rats. Sur la première aucun effet n'est signalé. Dans la seconde, on note l'accélération de la puberté (descente du testicule chez le mâle, ouverture du vagin chez

---

(1) On peut toujours se demander si l'extrait de thymus ne contient pas le groupe B en quantité insuffisante pour protéger les rats contre la carence. La dose suffisante de B représente 4 % de la dose quotidienne de thymocrescine dans cette expérience !

la femelle). Dans la troisième et quatrième génération les effets sur le développement sont plus visibles ; la cinquième vient au monde avec des dents et des poils, ses yeux s'ouvrent le troisième jour après la naissance. En extirpant le thymus à des générations successives de rats, les mêmes auteurs ont constaté un retard correspondant au développement, s'accentuant d'une génération à l'autre. Aucune des observations de ces auteurs n'a été confirmée. Chiodi (1938) qui a essayé de refaire leurs expériences, les dément point par point.

En somme, il semble que l'image des syndromes d'hyperthymisme est moins confuse que celle de l'état lymphatique. Une action favorable sur la croissance semble être admise par la plupart des auteurs que cette action soit observée en toute circonstance ou — selon Asher — lors de ce cet auteur appelle « les épreuves de surcharge physiologique ».

III. Interactions du thymus et d'autres organes

Si l'on fait abstraction de travaux isolés, tel celui de Ciabatti (1932) ayant signalé l'involution du thymus chez le lapin après ablation du lobe occipital, on peut constater que deux systèmes ont retenu l'attention des chercheurs :

Les organes hématopoïétiques et les glandes à sécrétion interne.

Le thymus lui-même a été considéré tout d'abord comme un organe hématopoïétique. Cette notion, considérée comme classique par les auteurs anciens, a été remise en discussion par Kölliker (1) qui a démontré l'origine épithéliale du thymus. La question du mécanisme par lequel il finit par acquérir l'aspect rappelant plus ou moins un organe lymphatique, a été l'objet de débats très étendus entre les auteurs qui — comme Dustin — admettent que toutes les cellules du thymus sont d'origine épithéliale, et ceux qui, avec Maximow, Hammar, Jolly et Grégoire, considèrent le thymus adulte comme formé par deux ébauches : l'une, épithéliale, donnant naissance au réticulum et aux corpuscules de Hassall et l'une représentée par des lymphocytes immigrés ultérieurement dans les interstices de la charpente épithéliale et proliférant sur place par la suite. Jolly et Grégoire ont constaté que, dans le greffon thymique, les petites cellules sont rapidement détruites ; à un moment donné le greffon n'est constitué que par les grandes cellules du reticulum, tassées en cordons compacts. Dans un stade ultérieur, les lymphocytes qui infiltrent les tissus autour du greffon, immigrent entre les cellules épithéliales. En isolant le greffon des tissus de l'hôte Grégoire constate que les petites cellules thymiques ne réapparaissent dans le greffon que lorsque la couche d'ouate, dont il l'avait enveloppé, est traversée par les capillaires néoformées. En greffant

(1) Cité d'après Ch. Grégoire.

le thymus dans la chambre antérieure de l'œil, Grégoire remarque que, pendant toute la durée de survie du greffon, les petites cellules n'y apparaissent pas. Malgré toutes ces remarques, Jolly (1936) considère la question comme ouverte. Il explique les observations divergentes faites lors du greffe de thymus embryonnaires (qui ont déterminé Winiwarter à admettre une double origine, lymphatique et épithéliale, des thymocytes) par l'hypothèse que, chez l'embryon dont on a prélevé le greffon, les cellules de l'ébauche thymique ont encore la capacité de produire des cellules mésenchymateuses. Il admet toutefois que les petites cellules thymiques sont des vrais lymphocytes, et qu'elles proviennent surtout de cellules souches immigrées.

La raison de l'afflux de lymphocytes vers le thymus n'est pas élucidée. Elle semble caractéristique pour le thymus, fait signalé par Jolly et Lieure à la suite de leurs études sur la greffe de thymus embryonnaire (les auteurs signalent que parmi les organes d'embryon de cobaye greffée seul le thymus détermine une forte infiltration de lymphocytes dans les tissus environnant de l'hôte (1), infiltration qui semble précéder la réapparition des lymphocytes à l'intérieur même du greffon). Cette particularité doit correspondre à une propriété physiologique du réticulum thymique ; on doit cependant souligner l'opinion de Jolly, qui demande une réserve extrême dans les conclusions concernant l'histogénèse tirées de faits du ressort de la physiologie et l'inverse.

Le sort de lymphocytes du thymus semble peu clair. La question de savoir si oui ou non ils rentrent dans la circulation générale est ouverte ; ceci revient à dire que sur la question de la participation du thymus à la production des éléments figurés du sang, aucune opinion formelle n'est justifiée à l'heure actuelle.

Quant à une influence possible du thymus sur la fonction des organes hématopoïétiques, plusieurs auteurs ont signalé, que l'extirpation du thymus produisait l'anémie ; notamment Klose, Matti (voir plus haut) et Ocaranza (1927) (ce dernier auteur précise dans son mémoire, que le cobaye ne présente aucun trouble à la suite de la thymectomie). Klose a signalé l'absence, chez le chien sans thymus, de la leucocytose provoquée par l'injection d'acide nucléinique ; cette observation a été confirmée par Asher et Nakao (1925) sur le lapin ; ceux-ci ajoutent que la réaction réapparait si, par la suite, on enlève la rate de l'animal.

---

(1) D'après Jolly et Lieure les autres greffons ne déterminent cette forte infiltration lymphocytaire que s'ils sont en voie de nécrose.

Cappelle (1908) et Kostlivy (1910) remarquent, que chez le chien une injection de suc de presse de thymus frais provoque, dans l'image leucocytaire, une baisse des polynucléaires et une augmentation des lymphocytes. Comme, d'après Kocher (1908), ceci a été considéré comme une des caractéristiques de la maladie de Basedow, et comme, d'après Capelle, cette modification, chez le chien, est moins marquée si l'on se sert du thymus de veau que lorsqu'on prend du thymus d'homme atteint de maladie de Basedow, Capelle et Kostlivy concluent que le thymus a une très grande importance dans la genèse de la maladie de Basedow.

Les rapports du thymus avec la rate ont été étudiés par Friedleben, qui signale que l'extirpation des deux organes est mortelle à brève échéance.

Tel semble être aussi l'avis de Klose dont les expériences peuvent être très discutées ; en effet, d'après les descriptions de Klose, ses chiens témoins ont été *tous* malades, peut-être, seulement, à un degré moindre que les opérés.

L'hypertrophie du thymus, après l'extirpation de la rate, a été signalée par Laudenbach (18963 et Matti (1912), contredite par Petrone et Bagala (1904) et Ver Eecke (1899) ; dans l'ensemble, tous les auteurs, qui donnent des descriptions complètes des organes des animaux thymiprives, sont plus ou moins d'accord pour exclure la rate ou lui donner très peu d'importance, étant données les variations nombreuses de la taille de cet organe dans les conditions normales.

Il nous reste à considérer les expériences traitant des relations du thymus avec les *glandes endocrines*. Là encore, une cause d'erreur est à signaler, dans le cas particulier de l'étude expérimentale de l'influence des autres organes sur le thymus. Si par la suite de telle ablation ou de l'administration de tel extrait, le thymus est trouvé diminué à l'autopsie, est-on en présence d'une action spécifique ? ou bien, l'intervention ayant porté atteinte à l'état général de l'animal, le thymus fond (conséquence bien connue du mauvais état général) ?

Quelques glandes endocrines, telles le pancréas, la surrénale et la thyroïde, dont le produit de sécrétion est nettement toxique, et porte atteinte à l'état général de l'animal, pourront provoquer des lésions d'involution dans le thymus, sans que l'on puisse conclure à une réaction spécifique. Très peu de travaux traitent de l'action du *pancréas* sur le thymus. Klose (1910) signale l'hypertrophie du pancréas chez le chien thymiprive, d'après le même auteur le diabète déterminé par extirpation du pancréas est particulièrement grave dans ces conditions.

Collin, Drouet, Watrin et Florentin (1931) constatent que le thymus n'est pas modifié par de petites doses répétées d'insuline, mais qu'il involue à la suite de l'administration de grandes doses d'insuline.

Les interactions du thymus et de la *surrénale* ont été très étudiées, à l'époque où l'état thymico-lymphatique était à la mode en pédiatrie ; en effet, l'atrophie des surrénales faisait partie de la description de Paltauf. Les travaux, surtout cliniques, ne présentent qu'un faible intérêt au point de vue expérimental. Nous retenons les constatations de Auld (1899) qui a vu le thymus s'hypertrophier, à la suite de l'ablation des surrénales chez le lapin ; de Wastenson (1908) qui a provoqué l'involution du thymus par une injection d'extrait total de surrénale chez le chien ; de Marine (1924) qui a vu qu'à la suite de l'ablation de la surrénale, l'involution du thymus s'arrête ; enfin, de Klose et de Matti signalant l'hypertrophie de la surrénale chez le chien thymiprive.

La surrénale et le thymus sont donc, en quelque sorte, antagonistes ; conclusion que semble dégager Messini (1931) de ses expériences, selon lesquelles il a constaté que l'extrait de thymus donné en même temps que l'adrénaline arrête, chez le lapin, l'effet de celle-ci sur la glycémie.

Citons, comme ayant trait de près ou de loin avec la surrénale, les expériences de Marine, Manley et Baumann (1924) lesquels ont constaté, chez le lapin, l'hypertrophie du thymus, à la suite de l'ablation des glandes génitales, de la surrénale et de la thyroïde ; également l'hypertrophie du thymus après l'ablation des glandes génitales seules, ou de la surrénale seule, et plutôt une atrophie du thymus après l'ablation de la glande thyroïde seule. Kijonari (1928) expérimentant sur le rat, arrive aux mêmes résultats, avec les mêmes délabrements massifs.

Les relations du thymus avec *l'hypophyse* ont été entrevues, la première fois par Perrier (1910) qui à la suite de l'ablation du thymus chez le lapin, a vu les cellules chromophobes de l'hypophyse augmenter en nombre ; ces cellules, ainsi que les cellules acido- et basophiles ont, chez le lapin sans thymus, la tendance à former des amas (Perrier dit « presque des adénomes »). Il constate, en outre, que la thyroïde de ses lapins présente, sur toute son étendue un aspect « colloïde » alors que le lapin normal a toujours un pourcentage plus ou moins élevé de tissu « charnu ». Il note, en outre, un léger retard de la croissance des lapins opérés.

D'après Smith (1930), Levie, Nyldert et Dingemanse (1938), l'ablation de l'hypophyse produit chez le jeune rat, une involution précoce du thymus, qui ne se produit pas si on laisse en place le moindre fragment d'hypophyse ; cette dernière constatation est confirmée par Houssay et Lescano-Gonzalez (1934) alors que Kapran (1932) affirme que le

thymus involue chez le chien, en fonction de l'importance de la partie enlevée de l'hypophyse. Nous ne connaissons du travail de KAPRAN qu'un résumé très succinct et fait par l'auteur lui-même, en allemand (le travail complet a été publié en russe). Nous ne pouvons pas nous rendre compte de la façon dont l'auteur a établi cette proportionalité.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de SCHOCKAERT (1930) et de WATRIN (1932), qui, le premier, sur le canard traité par injections d'extrait d'hypophyse, le second, sur le rat traité par implantations d'hypophyse de rat adulte (femelle sur femelle), ont constaté l'involution du thymus ; BINOTTO arrive aux mêmes constatations chez le lapin ; cependant KLEIN n'observe aucun effet des injections de prolan sur le thymus du cobaye.

Dans tous ces cas, on doit compter avec les effets du mauvais état général sur le thymus ; aucun des auteurs n'ayant fourni d'indications à ce sujet, nous ne pouvons rien déduire de précis.

D'après NEUMEYER (1938), l'extrait de thymus annule l'effet thyréotrope de l'extrait d'hypophyse donné simultanément ; d'après RATHKE (1939), le sérum de lapin thymiprive aurait le même effet.

Au sujet des influences de l'hypophyse sur le thymus, nous savons que l'hypophyse a une puissante action stimulante sur la thyroïde et les gonades et que celles-ci agissent sur le thymus. Existe-t-il, outre l'action par l'intermèdiaire de ces deux glandes, une action directe de l'hypophyse sur le thymus ? L'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de trancher cette question.

L'action de la *thyroïde* sur le thymus a été étudiée par trois méthodes différentes.

D'abord, par l'examen de la thyroïde, chez les animaux thymiprives.

L'hypertrophie de la thyroïde a été signalée par BECLARD et KLOSE lequel n'a, malheureusement indiqué que le poids de l'organe. Il ne précise sur combien d'animaux il a fait l'observation et l'on croit pouvoir déduire de son exposé qu'il s'agit d'un seul cas. PERRIER (voir plus haut) signale que la thyroïde du lapin thymiprive est plus petite et plus pâle que celle de l'animal normal. MATTI décrit l'image histologique de la thyroïde de ses chiens thymiprives, laquelle présente des vésicules plus réduites de diamètre, bordées d'un épithélium plus haut et ayant tendance à se plicaturer. LUCIEN et PARISOT constatent que la thyroïde du lapin thymiprive est plus petite, ils n'en donnent pas d'examen histologique. PARK et MAC CLURE ont retrouvé les lésions décrites par MATTI, indifféremment chez les chiens thymiprives ou non. MAEDA a constaté, chez le lapin thymiprive, une augmentation de l'absorption d'oxygène par la thyroïde, la surrénale, les glandes génitales et le pancréas, et une absorption normale d'oxygène

par le foie, la rate et le rein. D'après KLEIN (1938), la thyroïde du cobaye thymiprive présente une image de repos (il est vrai que MOREL et GINESTE, 1937, retrouvent la même image chez le lapin hyperthymisé). UNO (1933) a constaté que l'évolution de la thyroïde du lapin thymiprive est plus complexe. L'épithélium de la glande est haut dans les cas examinés à court terme après l'opération, alors qu'il semble s'aplatir ensuite. Il note, en outre (dans le résumé allemand), que ses lapins présentaient de légers retards de la croissance, ceci sans autres précisions.

D'autres auteurs étudient l'influence du thymus sur les fonctions de la thyroïde. C'est surtout l'action de cette glande sur le métabolisme qui a retenu l'attention des chercheurs. ASHER et RUECHTI constatent que l'intensité des échanges reste normale chez le cobaye après ablation du thymus et que l'ablation de la thyroïde produit la même baisse des échanges chez le cobaye thymiprive que chez l'animal normal ; GEBELE signale que le thymus donné per os fait baisser les échanges, alors que la thyroïde les augmente. Le thymus donné simultanément avec la thyroïde annule les effets stimulants de cette dernière. Cette même expérience, concluant à l'existence d'un antagonisme entre le thymus et la thyroïde a été faite par SKLOWER (1926) avec du suc de presse de thymus et SCHNEIDER et NITSCHKE avec leur extrait purifié ; pour les deux, l'extrait de thymus annule les effets de l'hyperthyroïdisation sur les échanges. Il est vrai que SCHNEIDER et NITSCHKE attribuent le même effet à l'extrait de ganglion lymphatique. HERTZ (1927) croit plutôt à une action synergique du thymus et de la thyroïde sur les échanges. ASHER et NYFFENBURGER (1921), MACCO et SCAPATICCI (1938) voient diminuer la sensibilité du lapin à la « ponction calorique » après la thymectomie ; ASHER et STAMPFLI (1927) constatent que le cobaye sans thymus est moins sensible au manque d'oxygène produit par la dépression à la trompe.

TAKAO (1926) constate que le thymus per os n'arrête pas l'action de la thyroïde sur le glycogène hépatique.

Quant à l'action de la thyroïde sur la croissance, ASHER et NOVINSKI constatent que l'extrait de thymus accentue l'effet favorable exercé par de faibles doses de thyroxine sur celle-ci. Lorsque la thyroxine est donnée en quantités suffisantes pour freiner la croissance, cet effet frénateur est également renforcé par l'extrait de thymus.

KRIZENECKY et ses collaborateurs étudient l'interaction entre le thymus et la thyroïde sur le développement du plumage chez la poule. Ces auteurs ont vu que le thymus donné par la bouche retarde la première mue chez le poulet, alors que la thyroïde l'accélère. Les plumes « thymiques » étaient plus foncées que les plumes « thyroïdiennes ». La régénération des plumes après la mue était hâté par l'ingestion de thymus ; en outre, les poussins

recevant du thymus grandissent plus vite, que les témoins. Une expérience de KRIZENECKY sur le pigeon est sujette à caution. L'effet accélérateur de la croissance est obtenu par l'adjonction de thymus frais à la ration ; cet effet est également obtenu par l'adjonction de viande. Ceci laisse supposer que peut-être les deux n'ont fait que corriger une ration de base insuffisante.

KRIZENECKY relate également que le thymus, donné per os, fait diminuer la perte de poids provoquée par une ingestion simultanée de thyroïde ; par contre, l'ingestion de thymus n'arrête pas la mue précoce provoquée par la thyroïde.

La dernière méthode de l'étude de l'interaction entre la thyroïde et le thymus est l'examen du thymus à la suite de différentes interventions sur la thyroïde. A la suite de l'extirpation de la thyroïde, GLEY (1894) chez l'agneau, BLUMREICH et JAKOBI (1896) chez le chien, ont vu le thymus augmenter de volume. JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT (1909), WORMS et PIGACHE (1909), HAMMET (1927) signalent la diminution du thymus après ablation de la thyroïde ; enfin UNO (1932) relate que chez le lapin thyréoprive le thymus augmente de volume pendant une dizaine de jours, pour diminuer ensuite.

L'hyperthyroïdisme expérimental a été étudié par UTTERSTROEM sur le lapin, Mme KLIVANSKAJA-KNOLL sur le rat, SPEIDEL sur le têtard. Ces auteurs, en administrant de la thyroïde entière per os, constatent que, à la suite de ce traitement, le thymus diminue (UTTERSROEM compare cette diminution à celle décrite par JONSON au cours du jeûne). Mlle SCHULZE arrive sur le cobaye au même résultat avec des injections de thyroxine. HOSKINS donne de la thyroïde per os à des cobayes gravides et constate que dans ces conditions le thymus des fœtus augmente ; CALVIN arrive dans la même expérience sur le rat au résultat opposé. Ce dernier auteur signale que le thymus des fœtus augmente si on extirpe la thyroïde à une rate gravide. Ces descriptions de l'état du thymus chez des animaux ayant subi des interventions sur la thyroïde perdent beaucoup de leur importance à la lumière des travaux de COURRIER (1928) qui montrent que le thymus augmente chez le cobaye, le chien, le chat et le rat hyperthyroïdisé, si les animaux reçoivent pendant l'expérience une ration alimentaire suffisante pour leur assurer un bilan énergétique positif ; si la ration alimentaire est déficiente, les mêmes doses de thyroïde provoquent l'involution du thymus avec apparition de l'image du thymus inversé. Comme aucun autre auteur ne donne des indications au sujet de l'alimentation des animaux, tout recoupement critique devient impossible. Les relations entre le thymus et les *parathyroïdes* sont entrevues par KOANA (1938), qui constate que des injections répétées de parathormone arrêtent l'involution du thymus du rat à la puberté.

Les relations entre le thymus et les *glandes génitales* sont entrevues la première fois à la suite de l'observation de la persistance du gros thymus infantile chez l'animal castré. Calzolari (1898) l'a observé chez le lapin, Henderson (1903) et Squadrini (1910) chez le bœuf, Ranzi et Tandler (1909) chez l'homme, Soederlund et Bachmann déterminent le rapport entre la corticale et la médullaire du thymus chez le castrat et concluent qu'en effet ce rapport reste identique à celui de l'animal infantile ; pour Kinugasa (1930) ce même rapport serait chez le castrat le même que celui du début de la puberté chez l'animal normal. Jolly et Lieure (1909) et Gelin (1910) précisent que la castration doit être faite avant la puberté pour arrêter l'involution du thymus. D'après Jolly et Lieure, la gravidité hâte l'involution du thymus ; Ronisvalle a déterminé l'involution du thymus chez la jeune lapine par des injections d'urine de femme enceinte.

L'influence délétère des gonades sur le thymus a été précisé par Da Re (1929) qui, par une greffe d'ovaire, a provoqué l'involution du thymus chez le lapin castré ; Trentini a provoqué cette même involution par une injection de sérum de lapin adulte. Enfin Madruzza (1929) a obtenu l'involution du thymus chez la lapine en irradiant l'ovaire aux rayons X, dans le cas où cette irradiation était dosée pour déterminer l'accélération de l'accroissement des follicules ; une irradiation suffisante pour les détruire pròduit l'augmentation du thymus semblable à celle déterminée par la castration.

La gamétogénèse semble donc être en partie responsable de l'involution du thymus chez la femelle. Il n'en serait rien chez le mâle, d'après Evans et Simpson qui ont vu l'involution du thymus se poursuivre chez le rat, malgré la dégénérescence de la lignée germinale produite par la mise du testicule en ectopie. Knipping (1924) a vu le thymus juvénile persister chez le cobaye s'il séparait les animaux par sexes et s'il les empêchait de s'accoupler.

Le mécanisme de l'involution du thymus à la puberté est donc assez obscur. Si l'on rejette l'idée de Hammett (1927) qui veut que cette involution soit passagère et traduise seulement le mauvais état général des animaux à la puberté (idée difficile à soutenir), il reste à envisager l'hypothèse déjà ancienne de Paton.

Paton constate que le testicule du cobaye se développe plus vite, si le thymus est extirpé avant que l'animal ait accompli la puberté (il se contente de peser le testicule). Chez la femelle, la première fécondation (première mise bas moins 70 jours) se place chez les thymiprives à 324 grammes, contre 380 grammes, moyenne normale. Dans un mémoire ultérieur, Paton relate que les cobayes thymiprives grandissent normalement, mais que la castration produit chez ces animaux l'arrêt de la croissance.

(Dans un seul cas, PATON a vu un cobaye thymiprive qui ne grandissait pas). PATON conclut que le thymus et les glandes génitales, deux organes stimulant la croissance, sont capables de se suppléer mutuellement ; l'hypertrophie du thymus chez le castrat et le développement génital accéléré chez le thymiprive auraient la signification d'hypertrophies compensatrices.

Cette manière de voir n'est pas acceptée sans critiques. HALMAN et MARSHALL (1914) ont montré que des cobayes thymiprives et castrés grandissent normalement. D'ailleurs, la technique opératoire de PATON est trop simpliste. Les effets de la thymectomie sur les gonades se traduisent, d'après de nombreux auteurs, par le retard de leur dévloppement ; ainsi VALTORTA (1909) et UNO (1934) ont vu dimineur l'ovaire de la lapine thymiprive. LUCIEN et PARISOT (1910) et ODINET (1934) ont fait les mêmes observations au sujet du testicule. De même, l'hyperthymisation accélérerait le développement génital ; CAMUS et GOURNAY (1924) ont déterminé la puberté chez un chien resté infantile (pour une raison inconnue) par l'ingestion de thymus ; OHNISHI (1930) a pu déterminer chez l'embryon de poulet l'accélération du développement des organes génitaux, en injectant de l'extrait de thymus dans l'œuf. ODINET a accéléré le développement génital du cobaye par des injections d'extrait de thymus. La seule observation concluant au rôle retardant du thymus dans le développement génital du mâle est celle de Mlle HEWER sur le rat (1). L'ingestion de thymus entier détermine, d'après cet auteur, un retard d'une dizaine de jours de l'apparition du premier rut ; chez le mâle, le même traitement provoque la desquamation et l'élimination des cellules germinales (donc plutôt des lésions de dégénérescence).

Les observations de Mlle HEWER sont les seules signalant une influence défavorable de l'hyperthymisme sur le testicule. L'influence frénatrice de l'extrait de thymus sur l'ovaire a été confirmée par WALTER (1930) sur le rat ; LOEWE et VOSS (1930) sur la souris ; l'extrait de thymus déterminerait un allongement du cycle oestrien. Ceci est confirmé sur le rat par Mlle ANDERSON, qui a également vu le premier rut apparaître précocement sur le rat thymiprive. Ceci a été confirmé par IN (1938), par contre PARHON et CAHANE signalent que chez la dinde thymiprive la première ponte est retardée ; de même MUTO (1931) a vu s'allonger surtout l'oestrus chez les souris hyperthymisées (sa préparation n'a aucune action sur la souris castrée).

Le comportement différent du thymus selon le sexe est entrevu également dans le cas particulier du castrat. HATAI (1915) sur le rat, MATSUI

---

(1) BRUNNER ET CUNNINGHAM signalent (1939) l'indifférence sexuelle des rats hyperthymisés, n'ont fait aucun examen histologique des gonades de leurs animaux.

et TAMURA (1926) sur la souris, constatent que le thymus du mâle est plus petit que celui de la femelle. La castration provoque chez le mâle l'augmentation de volume du thymus, alors que le thymus de la femelle castrée ne se modifie pas. La tendance du thymus du mâle de se rapprocher du poids de celui de la femelle est confirmée par GREENWOOD sur le coq castré.

Avant d'accepter l'idée d'un dimorphisme sexuel du thymus il y a lieu de singaler une lacune dans les procédés employés par les différents auteurs. A l'unique exception de Mlle HEWER, aucun n'a examiné au microscope les organes de ses animaux. Or, la différence de taille entre deux testicules peut tenir à des raisons multiples. La taille réduite d'un testicule peut tenir au retard simple du développement normal tout aussi bien qu'à des lésions dégénératives. Nous devons signaler que l'effet de l'hyperthymisation sur l'ovaire a été suivi par des méthodes plus précises (frottis vaginal) et que l'on serait plutôt tenté d'attacher foi à ces dernières expériences.

En essayant de comprendre l'image confuse dégagée de l'ensemble des expériences sur le thymus, on est naturellement porté à chercher les causes d'erreur possibles. Les essais d'hyperthymisation ne donnent aucune possibilité de classement ; il y a presque autant de méthodes, que de chercheurs. Lorsque le thymus est ingéré tel que en grandes quantités ou le suc de presse de thymus est injecté en doses massives, des effets toxiques sont probables. Il est difficile de comparer les résultats de ces travaux à ceux où des extraits purifiés ont été employés. Ce qui manque totalement, c'est un essai (réussi) de faire disparaître à l'aide d'une opothérapie thymique les troubles réslutant de la thymectomie (quelle que soit la méthode de cette opothérapie). L'état thymiprive est loin d'être décrit avec une précision suffisante. Son étude a donné des résultats divergents, que l'on peut classer en trois groupes :

De nombreux auteurs ont cru constater que la thymectomie ne produit aucun trouble ; ils attribuent à des contingences les conséquences de la thymectomie relatée par ailleurs. (Il est vrai que dans beaucoup d'expériences les témoins étaient presque aussi malades que les animaux opérés). Une autre cause d'erreur est donnée par la pratique courante de prendre l'animal opéré et son témoin dans la même portée, ce qui réduit le nombre d'animaux dans une série d'expériences à 2-3 sujets. L'insuffisance du nombre n'est pas compensée par la ressemblance supposée entre deux

frères jumeaux. Dans une portée de chiens bâtards il se trouve peut-être des animaux qui, dans quelques mois, différeront l'un de l'autre dans des proportions notables (Klose publie la photographie d'un de ses couples de chiens où l'opéré ressemble à un fox-terrier, alors que le témoin a plus ou moins l'aspect d'un basset). Le seul terme de comparaison pour la croissance d'un animal est la courbe moyenne de croissance d'un grand nombre de sujets normaux.

Cette règle est valable pour l'étude des glandes à sécrétion interne. On sait que ces glandes sont sujettes à des variations en fonction de l'âge de l'animal (1). Il faut pour comparer une thyroïde donnée, non pas la thyroïde d'un autre animal, mais une échelle entière de thyroïdes dans l'espèce animale en expérience. C'est ainsi que l'on pourra dire si la thyroïde considérée est en avance par rapport à la normale ou bien si elle s'écarte de la ligne d'évolution normale. L'ignorance, dans laquelle nous sommes, au sujet de cette évolution, dans le cas particulier du chien est la seconde raison pour rejeter cet animal comme sujet d'expérience.

La troisième raison est fournie par la grande sensibilité du chien à de nombreuses maladies, qui peuvent fausser toutes les données de l'expérience. On sait les formes, variables à l'infini, de la « maladie ». On doit donc choisir comme animal d'expérience une espèce robuste, peu variable et assez connue quant à son évolution normale.

En résumé, une recherche plus ample sur la signification du thymus devrait à notre avis procéder d'après le programme suivant :

I. Essayer de décrire les troubles consécutifs à la thymectomie ;

II. A l'aide d'une préparation déterminée de thymus empêcher l'apparition de ces troubles et préciser la spécificité de cette préparation ;

III. Se rendre compte de l'influence que des facteurs donnés peuvent exercer sur cette opothérapie de substitution.

C'est ce plan que nous avons suivi dans nos recherches.

---

(1) Voir à ce sujet : Aron. — Evolution de la thyroïde en fonction de l'âge chez les mammifères. Comptes rendus de la Société de Biologie, 103-148, 1930.

II. — MÉTHODES ET TECHNIQUE

Le choix de l'espèce animale pour les expériences nous est imposé par les considérations exposées dans le chapitre précédent ; nous avons besoin d'une espèce animale à croissance rapide, relativement peu sujette aux maladies, surtout contagieuses, suffisamment connue pour ce qui est de l'évolution de ses glandes endocrines et facile à élever en grand nombre. Ces considérations nous dictent le choix des rongeurs ; parmi ceux-ci le cobaye présente l'avantage substantiel d'avoir le thymus entièrement situé dans le cou et facile à enlever.

L'extirpation du thymus chez le cobaye peut se faire par une incision médiane allant du maxillaire inférieur au sternum. L'incision n'intéresse que la peau ; le muscle peaucier est déchiré entre deux pinces et on a largement accès à deux loges, situées de part et d'autre de la trachée, contenant un des lobes du thymus, la glande sous-maxillaire, la veine jugulaire externe et des ganglions lymphatiques. Après ligature des jugulaires le contenu des loges est extirpé entièrement. Quelques lobules thymiques peuvent se trouver dans des points variables du champ opératoire. Les repérer et les exciser est affaire d'habitude, étant données l'inconstance de leur présence et de leur disposition. Cette technique nous a donné, à partir du moment où nous l'avons mise au point, des résultats excellents.

Le traumatisme opératoire paraît à première vue assez grave ; c'est pourquoi nous avons fait une série d'opération de contrôle avant d'adopter la technique. Nous avons dans ce but pratiqué sur vingt cobayes une opération consistant dans la ligature des jugulaires externes et l'extirpation des sous-maxillaires. Sur les vingt animaux ainsi opérés, dix-huit ont par la suite évolué normalement.

L'observation de la croissance de nos animaux a été faite par la comparaison de leur courbe de croissance pondérale avec la courbe de croissance moyenne de 20-30 animaux normaux gardés dans les mêmes conditions. Il importe de refaire cette courbe de référence aussi souvent que possible, de préférence parallèlement à chaque série d'expériences. Nous avons renoncé au système habituel de contrôle qui consiste à prendre pour chaque animal en expérience un témoin dans la même portée. En effet, les variations de la vitesse de croissance, allant de 10 à 15% d'un animal à l'autre, peuvent s'observer avec la même ampleur chez des frères jumeaux.

Nous avons adopté ce même système pour l'examen microscopique des organes de nos animaux ; nous les avons toujours comparés à ceux d'animaux du même âge d'un côté et d'animaux de même poids de l'autre.

La technique des examens microscopiques que nous avons employée, ne présente rien à signaler. Nous nous sommes guidés, dans l'interprétation des modifications du testicule, par les descriptions données par Bouin pour le testicule mis en ectopie. Pour la thyroïde, nous nous sommes orientés d'après descriptions de M. Aron sur l'aspect de cet organe chez le cobaye ayant reçu en injection, de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, extrait qui exerce une action stimulante secrétrice de la thyroïde. Cette donnée, dégagée des travaux d'Aron, peut être considérée comme acquise (1).

III. — L'ÉTAT THYMIPRIVE

Les conséquences de la thymectomie totale se reproduisent chez des animaux du même poids de manière suffisamment constante. Cependant, il importe de faire une première distinction entre les observations faites sur des animaux de 120 à 200 grammes d'un côté, et des animaux ayant plus de 250 grammes de l'autre (2). Nous devons décrire séparément les troubles observés dans chacun de ces deux cas.

L'animal jeune est gravement atteint à la suite de l'ablation du thymus. Après un intervalle de 5-10 jours à la suite de l'opération, pendant lequel la croissance continue et l'état général reste satisfaisant, la croissance se ralentit à l'extrême et peut s'arrêter totalement (des chutes et des reprises alternatives de poids peuvent s'observer). Au début de cette deuxième période l'animal garde encore sa vivacité habituelle et son état général est bon ; mais bientôt, il prend l'aspect d'un animal malade : il maigrit, devient apathique, son poil se hérisse, l'appétit diminue. Au bout d'un intervalle assez variable, l'animal reste tout le temps blotti dans un coin de sa cage, ne se défend pas lorsqu'on le saisit et laisse pendre mollement ses pattes lorsqu'il est soulevé. A ce moment, 30-40 jours après l'opération, l'animal peut mourir spontanément.

(1) Aron (M.). — L'hormone préhypophysaire excitosecrétrice de la thyroïde. Revue Française d'Endocrinologie, 8, 472, 1930.

(2) Age approximatif : 10-20 jours dans le premier cas, 30 jours dans le second.

Nous avons vu mourir des animaux à un moment quelconque de l'expérience, surtout à la suite de maladies intercurrentes, coryza ou diarrhée le plus souvent (1).

En revanche, à de rares exceptions près, nous n'avons relevé chez nos cobayes morts au bout de 30-40 jours après l'ablation, aucun signe de maladie, quel qu'il soit, sauf le très mauvais état général ; de même, l'autopsie ne nous a révélé que la disparition à peu près totale de tout tissu adipeux. Nous donnons (fig. 1) la courbe de croissance d'un de nos animaux.

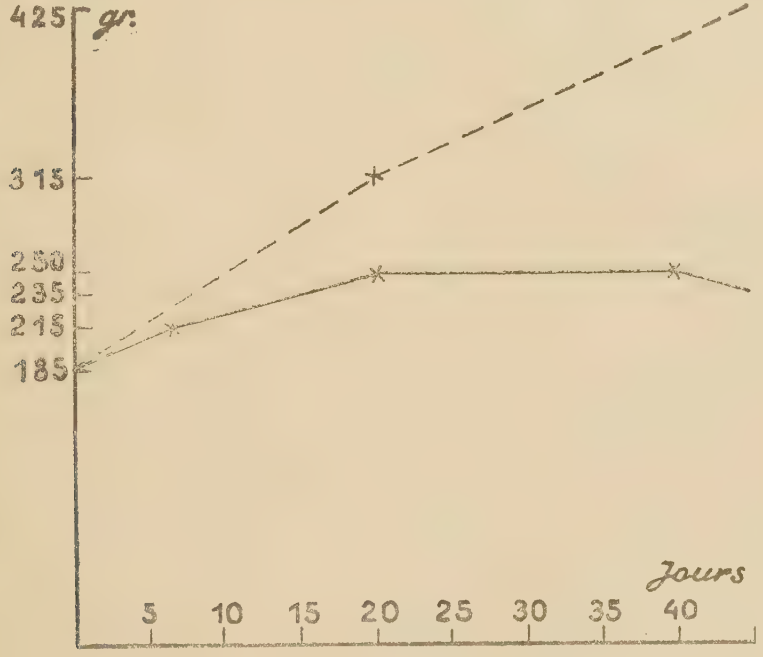

Fig 1. — Courbe de croissance du cobaye. Obs. 5 E (protocole N° 1).

Ces observations sont confirmées d'une manière à peu près constante. Toutefois, dans chaque série d'expériences un certain nombre d'animaux, variable et toujours peu élevé, peut évoluer de manière aberrante. Après la période d'arrêt de croissance avec déclin de l'état général, l'animal semble se remettre. Il mange mieux, la croissance reprend, quoique ralentie,

(1) On peut en dégager l'impression que la résistance au cobaye thymiprive aux infections est diminuée par rapport à celle de l'animal normal. Tel nous semble être le cas. En effet, cette diminution de la résistance aux infections se manifeste dès le début, lorsque l'état général de l'animal n'est pas encore atteint ; la plaie opératoire s'infecte avec une facilité inusitée chez le cobaye. Par contre, chez les cobayes thymiprives recevant dès le lendemain de l'opération des injections d'extrait de thymus, la plaie opératoire guérit par première intention.

l'état général redevient normal ; toutefois, la croissance reste ralentie et l'écart de sa courbe de poids par rapport à la courbe normale continue à s'accentuer.

Nous donnons les délais de survie au cours de l'expérience dans laquelle nous avons suivi nos animaux pendant le plus grand intervalle, soit 120 jours, du 3 Juillet au 1er Novembre 1934.

Animaux morts avant 20 jours : 2.
Animaux morts entre 20 et 30 jours : 4.
Animaux morts entre 30 et 40 jours : 9.
Animaux morts entre 40 et 50 jours : 15.
Animaux morts entre 50 et 60 jours : 4.
Survivants : 6.

Les 6 survivants pesaient au bout de 120 jours 375, 380, 390, 390, 400, 400, 420 et 435 grammes, ayant été opérés à 150-160 grammes. Les témoins (25) pendant la même période ont tous dépassé 600 grammes. Nous reviendrons plus loin sur la signification que nous pouvons attribuer à ces cas aberrants.

Les troubles observés à la suite de la thymectomie chez l'animal plus âgé, de 250 grammes environ, sont beaucoup moins graves. La croissance est toujours retardée pendant un intervalle plus ou moins long, de 20 à 40 jours ; mais elle reprend régulièrement par la suite et l'animal ne tarde pas à rattraper la courbe pondérale normale. L'état général n'est pas atteint ; tout au plus peut-on constater un amaigrissement passager. La figure 2 représente la courbe de poids d'un de ces animaux.

Dans chaque cas, l'observation de l'animal vivant a été complété par l'autopsie et par l'examen microscopique de la rate, de la surrénale, de la thyroïde et des organes génitaux.

La surrénale nous a toujours semblé sensiblement normale. Il en est de même pour la *rate* ; tout au plus y aurait-il lieu de retenir un certain degré de diminution des éléments mobiles. Cependant, ceci étant à peu près constant chez des animaux en mauvais état, nous n'avons pas cru y attacher grande importance.

La thyroïde présente des modifications que l'on doit considérer comme les signes d'activité accrue. Les vésicules sont petites, l'épithélium qui les borde est haut, la colloïde creusée de nombreuses vacuoles de résorption. La glande est abondamment vascularisée. Ces modifications se retrouvent chez tous les animaux, quel qu'ait été leur poids au moment de l'ablation

du thymus ; elles atteignent leur maximum d'intensité 20-40 jours après l'opération et semblent diminuer par la suite. Elles persistaient toutefois dans une certaine mesure, chez les animaux autopsiés à 120 jours après l'opération.

Le testicule suit une évolution très caractéristique.

Chez l'animal opéré à l'âge correspondant au poids de 100 à 140 grammes, la structure du testicule ne se modifie pas ; les tubes séminifères et la glande interstitielle gardent leur aspect embryonnaire, quelle que soit la durée de survie. Chez l'animal opéré à 160-200 grammes, l'évolution du testicule est plus compliquée. A 20-30 jours de l'opération, la lignée germinale présente l'aspect d'une préspermatogénèse particulièrement

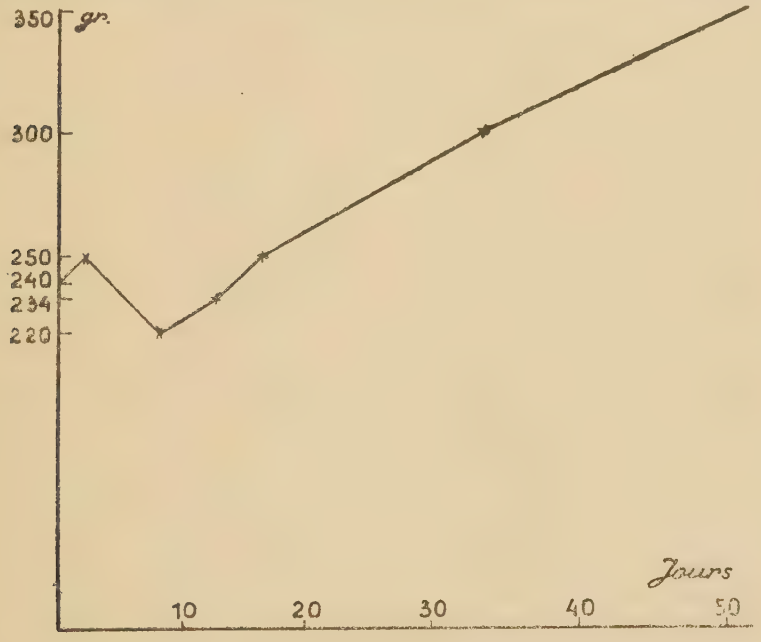

Fig. 2. — Courbe de croissance du cobaye N° 548. Obs. 684 E.

active ; elle correspond, chez des animaux de 180-200 grammes, à ce que l'on voit chez des cobayes normaux de 240-260 grammes. Lorsque l'autopsie est faite plus tard, entre 40 et 60 jours après l'opération, à l'image de préspermatogénèse il se superpose des lésions dégénératives d'importance variable ; cellules à plusieurs noyaux, cellules géantes, cellules nécrotiques à cytoplasme homogène, acidophile et à noyaux en pycnose ou caryorhexie ; souvent la nécrose frappe des cellules à un moment quelconque de la mitose. On retrouve tous ces éléments en assez grand nombre dans l'épididyme ; l'épithélium séminal semble se desquamer et s'éliminer.

Chez les animaux dont l'état général est très mauvais, ces lésions dégénératives sont très profondes. La lignée germinale a pour ainsi dire disparue : les tubes séminifères sont bordés presque uniquement par des cellules de Sertoli avec de rares gonocytes embryonnaires. La vésicule séminale présente chez l'animal autopsié une vingtaine de jours après l'ablation du thymus le même aspect que chez le cobaye normal du même poids ; lorsque le testicule dégénère, l'épithélium reprend son aspect infantile.

Les lésions du testicule sont beaucoup plus discrètes chez l'animal opéré a un âge plus avancé, correspondant au poids de 250 grammes au moins. La spermatogénèse s'achève et se poursuit ; les lésions dégénératives persistent toutefois, parallèlement à la spermatogénèse normale, dans des tubes voisin. Nous n'avons jamais vu la dégénérescence profonde de la lignée germinale que nous trouvons chez l'animal plus jeune.

Cette coexistence de l'évolution normale de la lignée germinale avec des lésions de dégénérescence est observée chez les animaux jeunes ayant survécu 120 jours à l'ablation du thymus. Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la question de savoir si jamais le testicule du cobaye thymiprive reprend sa structure normale.

Dans le cas de l'ovaire on retrouve la même différence entre les lésions qu'on observe chez l'animal opéré jeune ou pubère. Chez l'animal opéré entre 100 et 150 grammes, les modifications débutent vers le 15e jour qui suit l'opération ; à ce moment, elles consistent en une abondante vascularisation de la thèque interne, très épaissie, et en de nombreuses mitoses dans la granulosa. Chez les animaux autopsiés plus tard, entre 25-40 jours après l'ablation du thymus, on relève de nombreuses atrésies folliculaires à tous les stades et qui prennent le plus souvent l'ovaire entier. Ces follicules atrétiques peuvent évoluer soit vers l'état de faux corps jaune, soit vers le kyste ; chez les animaux autopsiés, lorsque l'état général était très mauvais, l'ovaire entier est pris par ces lésions, des masses thécales et des kystes de dimensions variables constituant le seul reliquat des follicules.

Lorsque par contre, au bout de ce délai de 40-50 jours l'animal thymiprive semble vouloir guérir, l'ovaire paraît reprendre également sa structure normale ; chez les animaux observés pendant 120 jours, la restitution in integrum s'était opérée.

Dans tous ces cas, l'aspect microscopique de l'utérus n'offre rien à signaler ; le vagin présente un épithélium haut, légèrement mucifié sur une basale son stratifiée. C'est somme toute, l'aspect de l'épithélium vaginal du cobaye impubère.

Lorsque l'ablation du thymus est faite sur des cobayes femelles de 220 à 250 grammes, donc au voisinage de la puberté, l'ovaire n'est pour ainsi dire pas lésé par la suite. On pourrait peut-être signaler des atrésies plus nombreuses que chez le cobaye normal. Cependant ces atrésies ne prennent jamais tout l'organe et les différentes phases du cycle oestrien semblent s'accomplir sans trouble, tant dans l'ovaire que dans les organes réactionnels.

En résumé, l'état thymiprive se caractérise chez le jeune cobaye par :

1° des troubles graves de l'état général et la croissance ;

2° Une sensibilité accrue à l'égard des affections intercurrentes ;

3° Des signes structuraux d'activité accrue de la thyroïde ;

4° L'évolution accélérée et abortive de la lignée germinale.

Nous ne pouvons pas dégager de ces expériences une conclusion catégorique sur la question de savoir si oui ou non les troubles résultant de l'ablation du thymus sont inéluctablement mortels, ceci pour la raison que nous avons exposée dans le premier chapitre.

En effet, le pourcentage assez bas de survivants qui guérissent, peut d'un côté susciter l'objection classique de ce que Park et Mac Clure appellent le thymus fantôme que l'on aurait laissé en place lors de la thymectomie ; d'un autre côté on peut, en accord avec la plupart des auteurs anciens, penser que l'état thymiprive est passager par définition et que les animaux qui ne survivent pas sont victimes d'affections intercurrentes, à l'égard desquelles le cobaye thymiprive est particulièrement sensible. (Cette sensibilité ne serait pas l'apanage du cobaye. Parmi les chiens thymiprives de Park et Mac Clure le taux de mortalité est nettement plus élevé que chez les témoins. Il est vrai que les auteurs attribuent tous les décès à la « maladie », mais si on veut bien se souvenir du polymorphisme extrême de cette affection, on peut supposer que le diagnostic a bien pu être plus ou moins simpliste dans ces cas).

Bien que nous n'ayons jamais retrouvé de vestiges de thymus à l'autopsie de nos animaux et bien que le moment de la grande mortalité soit assez nettement délimité entre le 30e et le 50e jour après l'opération, nous ne croyons pas pouvoir trancher cette question. Nous donnons trois protocoles d'expérience concernant l'état thymiprive, tel que nous venons de le décrire.

I. — Obs. N° 5 E, Cobaye N° 267.

Courbe fig. 1.
Ablation du thymus le 11 Janvier 1934.
185 grammes.
Du 11 Janvier au 29 Janvier : rien à signaler. Va bien.

5 Février : va assez mal, poil hérissé. 250 grammes.
16 Février : état général très mauvais, mouvements lents, apathique. 250 grammes.
26 Février : *Autopsie.* — 235 grammes.
Thyroïde petite, pâle, rate petite, testicule 0,2 gr., vésicule séminale 20/2 m/m.
Tissu adipeux presque totalement disparu.
Examen microscopique. — Testicule a repris entièrement sa structure embryonnaire.
Vésicule séminale infantile.
Thyroïde : signes d'activité assez intense.
Surrénale s. p.

II. — Obs. N° 405 E, Cobaye N° 337.

Opéré le 9 Janvier 1939. Bien supporté.
15 Janvier : va bien.
25 Janvier : Poil hérissé, sale.
31 Janvier : Abattu, maigre.
4 Février : *Autopsie.* — Testicule 0,4 gr.
Vésicule séminale 26/2 m/m.
Maigre. Autres organes s. p.
Examen microscopique. — Thyroïde : signes d'activité intense.
Testicule : préspermatogénèse très active avec nombreuses images de dégénérescence.
Vésicule séminale bien conditionnée.
Surrénale s. p.

III. — Obs. N° 684 E, Cobaye N° 548. Courbe fig. 2.

Opéré le 22 Décembre 1939. Bien supporté.
1er Janvier 1940 : très maigre.
12 Janvier : semble reprendre.
24 Janvier : animal normal.
12 Février : *Autopsie.* — Animal normal à tous les égards.
Testicule : spermatogénèse normale, mais nombreux éléments dégénératifs.
Vésicule séminale s. p.
Thyroïde : signes d'activité assez intense.

IV. — ACTION DE L'EXTRAIT DE THYMUS SUR LE COBAYE THYMIPRIVE

Cette expérience est dans l'étude d'une glande à sécrétion interne d'une importance facile à comprendre ; c'est elle seule qui, dans une première approximation, peut rendre compte de ce que les troubles constatés, à la suite de l'ablation de l'organe, sont bien dûs à l'absence, chez l'animal en expérience, du ou des principes actifs que l'organe enlevé est supposé sécréter. Il semble que la première tentative d'un auteur qui a décrit l'ensemble des troubles définissant l'état thymiprive, soit précisément dirigée vers la réalisation de cette opothérapie de substitution ; il est d'autant plus surprenant que dans la très abondante littérature qui a fini par s'amasser au sujet du thymus nous n'ayons pu relever aucune expérience de ce genre, si on fait abstraction de l'échec enregistré par Klose.

La mise au point des conditions dans lesquelles cette opothérapie de substitution est réalisable nous a semblé la première tâche, avant de poursuivre plus loin nos recherches sur le thymus. Nous avons essayé à ce propos, d'abord les nombreux extraits existant dans le commerce, et dont aucune ne nous a donné de résultats satisfaisants. Nous nous sommes fixés ensuite à deux extraits dont voici la préparation :

I) Un extrait que nous appelons extrait brut ou extrait *B*, consistant dans l'émulsion du thymus broyé dans trois fois son volume de sérum physiologique.

II) L'extrait préparé d'après les indications de Asher, qui nous a donné (à l'exclusion des autres (1) des résultats concluants.

Le thymus de veau broyé est d'abord lavé à l'agitateur pendant 48 heures avec trois fractions d'acétone ; chaque fraction représente trois fois le poids du thymus employé.

Après dessication dans le vide, le résidu est agité dans trois fois son volume d'éther pendant 24 heures, et séché de nouveau.

Le résidu est extrait par agitation dans trois fractions d'eau, représentant trois fois son poids ; durée totale, 48 heures.

L'eau d'extraction est débarrassée de la plupart des protides par une courte ébullition après adjonction de 2-3 ‰ d'acide acétique glacial.

Le filtrat est saturé à froid avec du sulfate d'ammonium ; la fraction qui nous intéresse — la thymocrescine de Asher — surnage sous forme d'un précipité blanc crémeux ; on la recueille sur un filtre, et on la débarrasse du sulfate d'ammonium par dialyse.

Cette fraction séchée dans le vide se présente en paillettes amorphes, gris jaunâtre : elle représente 1,0-1,4 °/₀₀ du poids de l'organe frais employé ; elle se dissout dans l'eau avec une certaine difficulté.

Nous l'avons administrée, par injections sous-cutanées, espacées de 48 heures.

Nous avons déjà précisé, que pour admettre la présence du principe actif du thymus, dans notre préparation, nous exigeons que celle-ci, administrée correctement, puisse permettre à un animal thymiprive de se développer normalement, et qu'elle guérisse les troubles thymiprives déjà constitués. Il importe donc d'administrer notre extrait d'abord à des animaux opérés peu de temps auparavant (nous commençons généralement les injections le lendemain de l'opération) et de refaire l'expérience sur des animaux opérés depuis un délai suffisamment long, pour que leur état général soit modifié.

---

(1) Parmi ceux-ci nous devons ranger l'extrait préparé d'après la méthode de Nitschke.

La première expérience nous a donné un résultat entièrement concluant. Sur 30 cobayes thymiprives, opérés à 150 grammes et recevant notre extrait aqueux, à raison de la quantité correspondant à 0,5 gramme de thymus frais par kilog d'animaux et par 48 heures :

se sont développés normalement	27
se sont développés de façon défectueuse	3
croissance nulle	0
morts au cours de l'expérience	0

Durée : 60 jours.

La dose optima d'extrait de thymus varie assez peu ; elle correspond à peu près à 0,5 gramme de thymus frais par kg-48 heures. En administrant des quantités insuffisantes, soit 0,3 gramme par kg-48 heures, nous avons obtenu (sur 8 animaux) :

croissance normale	0
croissance défectueuse	6
croissance nulle	1
mort au cours de l'expérience	1

De plus, alors que chez les animaux recevant la quantité suffisante d'extrait, la thyroïde et les organes génitaux étaient rigoureusement normaux, chez ceux n'en ayant reçu qu'une quantité insuffisante, on retrouvait (cependant à un degré moindre) les modifications observées chez le cobaye thymiprive.

La thyroïde présente toujours des signes d'activité accrue et les glandes génitales subissent l'évolution abortive décrite plus haut, celle-ci, reste toutefois partielle, et n'atteint jamais l'intensité que nous avons constatée chez le cobayes thymiprives.

Enfin, lorsqu'on dépasse la dose optima, on retrouve constamment chez les animaux ainsi traités, tous les signes d'hyperthymisme (nous les décrirons dans le chapitre suivant).

La première question que l'on doit se poser, est celle de savoir, dans quelle mesure cette action est spécifique. La réponse précise à cette question est, certes, du ressort de la chimie. En attendant que le, ou les principes actifs, dont nous supposons l'existence dans le thymus, soient connus en tant qu'individus chimiques, nous pouvons créer une présomption favorable pour la supposition de l'existence de l'hormone thymique, en mettant en parallèle les résultats obtenus par notre extrait et ceux que nous sommes en mesure d'obtenir, à l'aide d'un autre extrait d'organe.

Nous nous sommes servis pour ce contrôle des extraits suivants :

1° de la fraction extraite du thymus par l'acétone ;

2° de l'extrait aqueux du résidu final d'extraction du thymus(une fois l'extrait actif enlevé) ;

3° d'extraits de rate et de ganglion lymphatique, préparés d'après la méthode de Asher. .

Nous résumons les résultats de ces expériences, faits parallèlement à la précédente, dans le tableau qui suit :

	CROISSANCE			
	normale	défectueuse	nulle	Morts
Extrait de thymus par l'acétone	0	2	3	3
Extrait du résidu d'extraction du thymus	0	1	4	3
Extrait de ganglion lymphatique	1	2	6	2
Extrait de rate	0	0	4	4

Expérience poursuivie pendant 35 jours.

Aucun de ces extraits n'a par conséquent, l'action de l'extrait de thymus, sur la croissance du cobaye thymiprive. Il en est de même de leur action sur la thyroïde et les glandes génitales ; ces organes, chez les animaux traités aux extraits de contrôle, sont semblables à ceux des cobayes thymiprives, alors que l'animal thymiprive traité avec l'extrait de thymus, fraction active, ne diffère pas à ce sujet de l'animal normal.

Nous pouvons conclure de cette expérience que :

1° L'extrait de thymus permet à un cobaye thymiprive de se développer normalement par la suite ;

2° Cette action du thymus est liée à la fraction extraite par l'eau, non précipitable par l'ébullition en milieu acide, précipitée par le sulfate d'ammonium à saturation et indialysable ;

3° Les extraits de rate et de ganglion lymphatique ne présentent pas cette propriété.

Nous avons fait mention, dans l'énoncé de notre expérience, d'un extrait que nous avons appelé brut (voir plus haut). Il semble, à première vue, que cet extrait soit à plus forte raison, capable d'assurer la croissance du cobaye thymiprive, étant donné qu'il contient à peu de choses près tout le thymus. Nos essais avec cet extrait ne nous ont cependant pas donné le résultat clair des expériences poursuivies avec l'extrait préparé d'après la méthode de Asher. Voici d'abord les résultats concernant la croissance :

	Animaux
La croissance est normale chez	3
La croissance est défectueuese chez	8
La croissance est nulle chez	4
Morts au cours de l'expérience	2

Durée de l'expérience : 47 jours.

Déjà dans cette première approximation l'extrait brut se différencie de l'extrait de Asher. La différence est encore plus nette, lorsqu'on prend en considération l'état de la thyroïde et des glandes génitales. D'un côté, la thyroïde du cobaye ainsi traité est sensiblement normale ; d'un autre côté cependant, les glandes génitales montrent des lésions dégénératives, telles que la desquamation de l'épithélium séminal chez le mâle, et des nombreuses atrésies chez la femelle. Nous donnerons plus loin (chapitre V) une interprétation de ces lésions. Toutefois, nous croyons pouvoir d'ores et déjà avancer l'affirmation, que la préparation d'extrait de thymus d'après la méthode de Asher est la seule qui nous ait satisfaits.

Peut-on, à l'aide de ce même extrait, guérir les troubles thymiprives déjà constitués ?

Pour répondre à cette question, nous avons divisé 52 cobayes thymiprives en 4 séries, de la manière suivante :

1° 12 animaux reçoivent de l'extrait de thymus à partir du 8e jour après l'ablation du thymus ;

2° 12 animaux reçoivent la première injection d'extrait le 15e jour après l'opération ;

3° 12 animaux chez lesquels, entre l'opération et le début du traitement, nous avons laissé passer un délai de 18 jours ;

4° 16 animaux chez lesquels ce délai était de 20 jours.

Ce délai de 20 jours ne nous a pas paru susceptible d'être dépassé.

En effet, à partir du 20e jour à la suite de l'ablation du thymus, on entre dans la période de forte mortalité ; en donnant l'extrait de thymus aux survivants, nous avons craint d'avoir dans la série une proportion de plus en plus élevée d'animaux qui, comme nous l'avons mentionné plus haut, aurait survécu de toute façon.

Voici les résultats de cette expérience :

Délai entre l'opération et le début du traitement	Proportion d'animaux dont la croissance reste défectueuse
24 heures	3 sur 12
8 jours	2 sur 12
15 jours	3 sur 12
18 jours	6 sur 12
20 jours	13 sur 16

Il s'agit dans cette série, de cobayes ayant reçu uniformément l'extrait Asher, à raison de la quantité d'extrait correspondant à 0,5 grammes de thymus frais par kg-48 heures. L'efficacité de l'extrait semble diminuer,

en fonction du délai écoulé entre l'ablation du thymus et le début du traitement ; en effet, en augmentant la dose d'extrait, nous avons obtenu dans une deuxième série de 36 cobayes thymiprives répartis comme suit, les résultats suivants :

Délai depuis l'opération au début du traitement	Extrait par kilog-48 heures	Croissance normale
18 jours	0,5	6 sur 12
18 jours	1,0	10 sur 12
20 jours	1,5	0 sur 6
20 jours	2,0	5 sur 6

Nous pouvons dégager de l'expérience notre conclusion précédente ; l'efficacité de l'extrait de thymus, éprouvé sur la croissance du cobaye thymiprive, semble diminuer à mesure que le délai augmente entre l'opération et le début du traitement. De plus, ce résultat devient moins constant dans ces conditions. En effet, chaque cas de croissance déficiente dans les séries où le début du traitement a été précoce, est dû à une cause accidentelle (dans les séries de 24 heures et de 8 jours, les animaux dont la croissance ne reprenait pas, étaient atteints de coryza qu'ils ont d'ailleurs supporté). Par contre, les cas aberrants dans les séries de 18 et de 20 jours ne nous ont pas paru explicables. De plus, le développement génital des animaux dans les séries de 24 heures, 8 jours et 15 jours, nous a semblé suivre la croissance pondérale (nous n'avons pu relever à l'examen microscopique aucune différence entre les glandes génitales de ces animaux et celles de cobayes normaux du même poids). Dans les séries de 18 et de 20 jours, les animaux se comportent sur ce point de façon différente. D'un côté, chez ceux qui recevaient la dose (insuffisante) d'extrait correspondant à 0,5 gramme de thymus frais par kg-48 heures, nous avons relevé toutes les lésions comparables à celles des animaux thymiprives, d'un autre côté chez les animaux dont nous avons pu déterminer la reprise de croissance, par des doses augmentées d'extrait, nous avons pu constater un retard net du développement génital, sans lésion dégénératives. Comme on le verra plus loin, nous avons tout lieu de croire que ce retard peut être attribué à un certain degré d'hyperthymisme.

Une dernière question se pose au sujet de cette expérience. Nous avons relevé (chapitre III) la différence entre l'état thymiprive chez le cobaye de 100-150 grammes d'un côté, et chez celui de plus de 200-250 de l'autre ; nous avons insisté sur l'allure bénigne et passagère des troubles chez ce dernier. On en dégage l'impression que le cobaye de 250 grammes n'a pas besoin de son thymus, tout au moins pas au même degré que le jeune animal. Nous avons essayé de vérifier cette hypothèse.

24 cobayes thymiprives sont répartis en 4 lots ; opérés à l'âge de 10-12 jours, au poids de 150-160 grammes, ils reçoivent des injections d'extrait de thymus respectivement jusqu'à ce qu'ils atteignent le poids de 180, 220, 250 et 280 grammes.

Voici en résumé le résultat de cette série d'animaux.

I. 24 cobayes mâles, thymiprives, de 150 à 160 grammes, reçoivent dès le lendemain de l'ablation du thymus des injections d'extrait espacées de 48 heures à raison de 0,5 gramme de thymus frais par kg-48 heures. Le traitement est arrêté lorsque les animaux atteignent 180, 220, 250 et 280 grammes, nous suivons, par des pesées quotidiennes, la croissance pondérale des animaux à la suite de la cessation du traitement.

Le tableau ci-dessous rend compte de ces résultats.

	Traitement poursuivi jusqu'à	Durée du traitement	Poids 20 jours après cessation (moyenne)	Animaux pèsent 350 gr. au bout de
I.	180	10 jours	190 gr.	? (crois. arrêtée)
II.	210	16 jours	240 gr.	? (crois. arrêtée)
III.	210	20 jours	290 gr.	47 jours
IV.	280	30 jours	360 gr.	20 jours

Durée totale de l'expérience : 47 jours. Au bout de ce délai les animaux pèsent :

Groupe I : 200, 210, 190, 180, 210 et 220 grammes.
Groupe II : 270, 260, 260, 270, 260 et 270 grammes.
Groupe III : 350, 350, 345, 340 grammes (2 autopsies à 300 grammes).
Groupe IV : 400, 410 et 405 grammes (3 autopsies à 300 grammes).

Les animaux du groupe I et II présentaient à l'examen microscopique les mêmes modifications de la thyroïde et du testicule que les cobayes thymiprives. Dans le groupe III, ces modifications sont moins nettes ; le groupe IV est normal à tous les égards.

II. 24 cobayes femelles, thymiprives, de 140 à 150 grammes, reçoivent dès le lendemain de l'opération des injections d'extrait de thymus espacées de 48 heures, à raison de 0,5 gramme de thymus frais par kg-48 heures. Le traitement est arrêté lorsque les animaux pèsent 180, 210 et 240 grammes. Nous suivons la croissance pondérale à la suite de la cessation du traitement, de même, nous notons la date de la première ouverture du vagin (1). Nous donnons à titre d'exemple quelques protocoles individuels de cette série.

A) Obs. N° 658. Opéré le 2 Février 1940. Poids 150 grammes. Du 3 Février 1940 au 13 Février 1940 l'animal reçoit toutes les 48 heures des injections d'extrait de thymus correspondantes à 0,5 gramme de thymus frais par kg.

13 Février : poids 180 grammes ; dernière injection d'extrait.
25 Février : poids 200 grammes ; ouverture du vagin.
27 Février : poids 220 grammes.
9 Mars : poids 270 grammes ; animal normal.

B) Opéré le 17 Février 1940. Poids 140 grammes.
Du 18 Février au 28 Février, extrait de thymus injecté comme dans le cas I.
28 Février. Dernière injection. Poids 200 grammes.
10 Mars. 220 grammes.
20 Mars. 210 grammes. Va mal.
3 Avril. 200 grammes. Mauvais état.
L'ouverture du vagin ne s'est pas produite pendant toute la durée de l'observation.

Nous avons retrouvé sans exception ce parallélisme entre l'ouverture du vagin et la reprise de la croissance. Chaque fois, que la première ouverture du vagin se produisait peu après la cessation des injections

(1) L'ouverture du vagin chez le cobaye traduit la présence, dans l'ovaire, d'un corps jaune en voie de résorption et de follicules mûrs. L'épithélium vaginal présente à ce moment une couche superficielle mucifiée en voie d'élimination et une couche basale stratifiée. L'ouverture du vagin se produit, en d'autres termes, lors de la fin de la phase lutéinique et du début de la phase folliculaire du cycle oestrien.

d'extrait de thymus, la croissance (très ralentie à la suite de l'arrêt du traitement) reprenait par la suite 2 à 3 jours après ; tous les animaux, chez lesquels l'ouverture du vagin ne se produisait pas, présentaient au bout de 20 à 30 jours après la cessation du traitement, le mauvais état du cobaye thymiprive. Enfin, si le traitement a continué jusqu'à la première ouverture du vagin, sa cessation n'avait aucune suite sur la croissance et sur l'état général de l'animal.

Nous pouvons dégager de cette expérience l'impression précise d'une relation entre l'accomplissement de la puberté et la diminution de la sensibilité du cobaye aux suites de la thymectomie ; tout se passe comme si la révolution du premier cycle oestrien avait un effet nettement favorable sur les cobayes thymiprives.

Ce rapprochement entre la puberté et le caractère bénin des suites de la thymectomie, qui nous paraît suffisamment net chez la femelle, est moins facile à établir chez le mâle. Il se dégage néanmoins de nos protocoles (voir plus haut) que les cobayes thymiprives supportent mieux la cessation de l'opothérapie de substitution si celle-ci est poursuivie jusqu'à ce que les animaux aient atteint 280 grammes ; or, nous rappelons que chez le cobaye normal l'activité excrétrice de l'épithélium de la vésicule séminale débute entre 250 et 280 grammes. On peut donc entrevoir chez le mâle une relation entre la puberté et la sensibilité aux suites de la thymectomie, semblable à celle que nous croyons pouvoir signaler chez la femelle.

Nous pouvons résumer ces expériences en constatant que, pour qu'un cobaye impubère puisse se développer normalement, malgré la perte du thymus, il faut et il suffit de lui administrer de l'extrait de thymus.

V. — ACTION DE L'EXTRAIT DE THYMUS SUR LA CROISSANCE DU COBAYE NORMAL

Nous avons fait mention, dans notre premier chapitre de la très abondante littérature traitant des propriétés physiologiques de l'extrait de thymus, nous ne croyons pas nécessaire d'y revenir.

Notre dispositif expérimental est simple ; des cobayes de 120 à 150 grammes reçoivent des injections d'extrait de thymus, espacées de 24 heures. Afin de nous rendre compte des propriétés des extraits employés, nous

avons donné nos extraits à des doses variant de 0,1 à 3 grammes de thymus frais par kg-24 heures. Nous nous sommes servis, soit de l'extrait préparé selon ASHER, soit de l'extrait brut dont nous avons déjà fait mention. Nous avons suivi la croissance de nos animaux par des courbes de poids individuelles établies par des pesées quotidiennes. Au bout de délais variables, nous avons autopsié nos animaux et nous avons examiné en coupes la surrénale, la thyroïde et les organes génitaux.

Nous décrivons en premier lieu les résultats obtenus avec l'extrait préparé d'après la méthode de ASHER, et nous ferons plus loin le parallèle avec les résultats obtenus par l'extrait brut.

L'effet favorable de l'hyperthymisation sur la croissance a été signalé par de nombreux auteurs, notamment par ASHER et ses collaborateurs, Nous sommes en mesure d'accepter entièrement cette conclusion, que l'on peut dégager du protocole suivant.

25 cobayes entre 120 et 150 grammes sont divisés en groupes comme suit :

7 animaux normaux reçoivent chaque jour une injection sous-cutanée de solution de RINGER.

Le reste du lot, en groupes de 3, reçoivent chaque jour l'extrait de thymus à raison de doses correspondantes à 0,3-3,0 grammes de thymus par kg-24 heures.

Nous notons dans le tableau suivant, le délai nécessité par chaque groupe pour passer de 150 à 250, à 350 et à 450 grammes.

Délai nécessité pour passer de :

Injection		150 à 250 gr.	à 350 gr.	à 450 gr.
RINGER (7 cobayes)	Maxima	28 jours	52 jours	70 jours
	Minima	24 —	44 —	88 —
	Moyenne	26,3 —	47 —	81 —
Thymus 3,0 gr.	Animal I	30 jours	70 jours	? (1)
	— II	30 —	80 —	? (1)
	— III	34 jours	50 —	74 jours
2,4 gr.	Animal I	16 jours	38 jours	60 jours
	— II	16 —	36 —	67 —
	— III	15 —	37 —	64 —
1,8 gr	Animal I	18 jours	37 jours	70 jours
	— II	18 —	38 —	66 —
	— III	20 —	39 —	70 —
1,2 gr.	Animal I	16 jours	38 jours	70 jours
	— II	17 —	36 —	66 —
	— III	19 —	38 —	70 —

	Animal I	20 jours	46 jours	80 jours
0,6 gr.	— II	22 —	46 —	78 —
	— III	22 —	48 —	82 —
	Animal I	24 jours	46 jours	90 jours
1,8 gr.	— II	20 —	42 —	80 —
	— III	23 —	45 —	83 —

Il se dégage de cette expérience :

1° Que de petites doses quotidiennes d'extrait de thymus ont un léger effet favorable sur la croissance du cobaye normal. On pourrait dire, en quelque sorte, que les animaux recevant des doses de l'ordre de 0,3 à 0,6 grammes de thymus frais par kg-24 heures grandissent avec vitesse comparable au maximum normal. Cet effet semble passager, car au-delà de 250 grammes, nous ne notons aucune accélération de la croissance chez ces animaux ; leur courbe de poids devient parallèle à la courbe de référence, tout en restant au-dessus ;

2° Donné, à raison de quantités correspondantes à 1,2-2,4 grammes de thymus frais par kg-24 heures, l'extrait a un effet encore plus grand sur la croissance. Les délais dans lesquels, les animaux de ces groupes grandissent de 150 à 250 grammes sont nettement au-dessous du minimum normal. De plus, cet effet persiste plus longtemps. L'on peut constater en effet, que au-delà de 250 grammes, la vitesse de croissance reste plus grande que la normale ;

3° La dose quotidienne de 3,0 grammes a un effet défavorable sur la croissance.

Nous croyons devoir insister sur le fait que cette croissance accélérée n'a rien de monstrueux : nos animaux sont normaux à tous égards, pendant toute la durée de l'expérience ; tout au plus ceux qui reçoivent 3,0 grammes de thymus par kg et par jour sont-ils un peu apathiques. De même, aucun animal n'a engraissé au-delà des limites normales ; dans l'ensemble les animaux étaient plutôt un peu maigres.

En résumé, nous pouvons confirmer, une fois de plus, la supposition d'un effet favorable de l'hyperthymisme sur la croissance. Parmi les organes que nous avons examiné en coupes, chez nos animaux, la *surrénale* et la *rate* ne présentaient aucune modification de taille ou de structure.

La thyroïde est pâle. En coupe, les vésicules thyroïdiennes sont grandes, la colloïde ne présente pas de vacuoles de résorption et l'épithélium des vésicules est plat. Des îlots de Wolffler sont nombreux. C'est en somme l'image (d'après M. Aron) de la thyroïde au repos. En comparaison avec

l'aspect de la thyroïde des cobayes normaux du même poids, on peut conclure que la thyroïde du cobaye hyperthymisé présente l'aspect histologique correspondant à une activité sécrétrice diminuée.

Le testicule apparaît à l'autopsie, plus petit que chez le cobaye normal du même poids. Cette différence atteint son maximum chez les animaux de 320 à 350 grammes, diminue par la suite, et est encore visible chez des animaux de 450 à 500 grammes.

L'aspect microscopique du testicule fait penser que son évolution est retardée par rapport à la normale ; on voudra bien se rappeler que la préspermatogénèse commence chez le cobaye lorsque l'animal atteint environ 200 grammes, que le testicule garde cet aspect, tout en augmentant de volume, jusqu'à ce que l'animal ait atteint 280-300 grammes, et qu'à ce moment apparaissent les premiers spermatozoïdes. La vésicule séminale enfin, commence à sécréter, chez des cobayes de 240 à 260 grammes ; alors le testicule se présente dans sa phase de préspermatogénèse particulièrement active et les cellules interstitielles ont l'aspect turgescent et la taille qu'elles ont chez le cobaye adulte.

Le testicule du cobaye hyperthymisé est nettement en retard sur celui de l'animal normal. A 280-300 grammes, la préspermatogénèse est à son premier début, aspect comparable à celui d'un animal normal de 200 grammes environ ; le tissu interstitiel est resté d'aspect infantile et la vésicule séminale ne sécrète pas. La préspermatogénèse très active du cobaye normal de 250-280 grammes n'est retrouvée que chez les sujets hyperthymisés de 350-360 grammes ; enfin des animaux de 400 grammes présentent des spermatozoïdes, mais toujours beaucoup moins abondants que l'animal normal.

Ce retard est observé d'une façon à peu près uniforme chez les animaux recevant plus de 1,0 gramme de thymus frais par kg-24 heures. On a l'impression que des doses d'extrait allant de 1,0 à 4,0 grammes de thymus frais produisent toutes un retard du même ordre dans la spermatogénèse, sans proportion apparente. Au-dessous de ces doses l'effet est moins net, mais toujours visible, jusqu'à la dose correspondante à 0,25 grammes de thymus frais par kg-24 heures. La glande interstitielle garde son aspect infantile chez des cobayes hyperthymisés de 280 grammes ; les cellules de Leydig ne présentent la taille et l'aspect « adulte » que chez des animaux de 320 à 350 grammes. L'activité excrétrice de la vésicule séminale semble commencer au même moment.

Nous croyons devoir insister sur un détail. Nous venons de dire que l'hyperthymisme, réalisé par des injections d'extrait de thymus préparé d'après Asher, détermine un retard du développement génital du cobaye. Nous devons préciser que c'est là le seul effet que nous ayons constaté.

Aucune dose d'extrait ne détermine aucune autre modification de la structure du testicule, à quelle phase du développement que ce soit. Nous n'avons vu aucune lésion dégénérative, si discrète qu'elle soit.

Pour étudier l'influence de l'hyperthymisme sur *l'ovaire*, nous disposons, à côté de l'examen microscopique de l'organe, d'un procédé d'observation in vivo. Comme nous l'avons dit, nous disposons d'un point de repère pour apprécier la fréquence du cycle oestrien chez le cobaye ; c'est l'ouverture large du vagin lors du passage de la phase lutémique à la phase folliculaire du cycle oestrien. La fréquence de ces périodes d'ouverture du vagin peut donc donner une indication sur la fréquence du cycle (1).

Le tableau qui suit résume les observations faits à ce sujet. 25 cobayes de 120 à 150 grammes sont hyperthymisés par des injections quotidiennes d'extrait de thymus.

Nous notons :

1° Le poids de l'animal lors de la première, deuxième et troisième ouverture du vagin ;

2° Le nombre de périodes d'ouverture depuis la première jusqu'à celle qui suit le moment où l'animal atteint 450 grammes.

L'autopsie des animaux a été faite lors du début de cette dernière période d'ouverture du vagin.

Injection		Poids lors de la 1re ouverture	Poids lors de la 2e ouverture	Poids lors de la 3e ouverture	Cycles jusqu'à 450 gr.
	Maxima	260 gr.	330 gr.	410 gr.	7
Ringer	Minima	220 gr.	300 gr.	360 gr.	5
(7 animaux)	Moyenne	237 gr.	318 gr.	384 gr.	5,4
	Animal I	360 gr.	—		1 (?) (2)
Thymus	— II	370 gr.			1 (?) (2)
3,0 gr.	— III	370 gr.	430 gr.	480 gr.	2
	— IV	340 gr.	450 gr.	—	2
	Animal I	310 gr.	340 gr.	390 gr.	3
2,4 gr.	— II	310 gr.	370 gr.	450 gr.	3
	— III	300 gr.	360 gr.	430 gr.	3
	Animal I	300 gr.	360 gr.	450 gr.	3
1,8 gr.	— II	300 gr.	360 gr.	460 gr.	3
	— III	300 gr.	350 gr.	440 gr.	4
	Animal I	280 gr.	360 gr.	420 gr.	4
1,2 gr.	— II	280 gr.	340 gr.	415 gr.	4
	— III	280 gr.	350 gr.	400 gr.	5

(1) C'est la seule méthode applicable chez le cobaye ; dans cette espèce des frottis vaginaux quotidiens ne sont pas concluants.

(2) Animaux, dont la croissance s'est arrêtée pendant 30 jours à 420 et 430 grammes, bien portants par ailleurs.

0,6 gr.	Animal I	270 gr.	310 gr.	390 gr.	5
	— II	260 gr.	330 gr.	390 gr.	4
	— III	270 gr.	320 gr.	380 gr.	5
0,3 gr.	Animal I	260 gr.	330 gr.	350 gr.	6
	— II	270 gr.	310 gr.	340 gr.	5
	— III	260 gr.	300 gr.	330 gr.	6

Nous avons porté sur la courbe fig. 3 le poids des animaux, lors de la première ouverture du vagin, en fonction de la dose quotidienne de

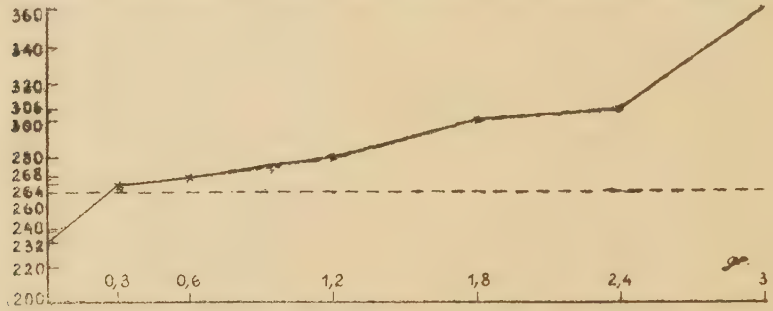

Fig. 3. — Variation du poids des cobayes hyperthymisés lors de la première ouverture du vagin, en fonction de la dose d'extrait de thymus reçue. Le poids des animaux sur l'ordonnée ; sur l'abscisse les doses d'extrait de thymus (en grammes de thymus frais par kg-24 heures).

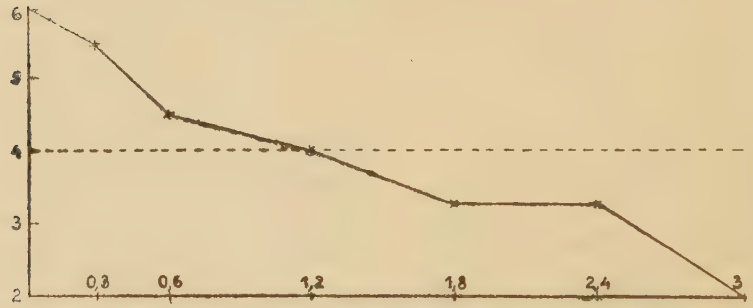

Fig. 4. — Nombre de cycles révolus chez les cobayes hyperthymisés avant que les animaux aient atteint 450 grammes, en fonction de la dose d'extrait de thymus reçue par kg-24 heures.

thymus qu'ils recevaient et sur la courbe fig. 4 le nombre de cycles révolus avant que l'animal n'ait atteint 450 grammes. Il se dégage de cette expérience :

1° Que des doses très faibles d'extrait de thymus données quotidiennement à de jeunes cobayes femelles, produisent un retard de la première ouverture du vagin, mais que ce retard ne dépasse pas sensiblement le retard maximum observé chez l'animal normal ;

2° Qu'entre la dose quotidienne de 0,3 et celle 1,8 grammes de thymus le poids, lors de la première ouverture, augmente très peu, et que la diminution de la fréquence des périodes d'ouverture est légère ;

3° Que la dose quotidienne de 2,4 grammes produit un retard très net ; cette dose est cependant assez proche de celles qui ont un effet défavorable sur la croissance des animaux.

En considérant la forme des deux courbes fig. 3 et 4, on ne peut pas s'empêcher de penser, qu'entre l'effet minimum de la dose de 0,3 gramme de thymus par kg-24 heures et l'effet de quantités voisines des doses nocives, il s'interpose un mécanisme régulateur que seules des doses élevées, presque toxiques, arrivent à forcer.

Une question qui peut se poser est celle de savoir sur quel organe l'extrait de thymus exerce son influence. On peut, en effet, imaginer l'hypothèse que l'hyperthymisme produirait un certain décalage, entre le cycle ovarien et celui des organes réactionnels. Bien que cette supposition ne nous paraisse pas vraisemblable étant donné que dans tous nos cas le même aspect du vagin correspondrait au même aspect de l'ovaire, nous avons tenu à le vérifier, avec le dispositif expérimental suivant :

12 cobayes femelles sont castrées à 180 grammes. 20 jours après la castration, on provoque l'ouverture du vagin par 5 injections de 5 γ d'oestrone, espacées de 24 heures entre elles.

Nous notons le temps écoulé entre la dernière injection d'oestrone et l'ouverture du vagin. Lorsque les organes génitaux externes des animaux ont repris l'aspect habituel qu'ils ont chez la femelle castrée, on administre aux mêmes animaux, divisés en 4 lots, 0,7, 1,4, 2,1 et 2,8 grammes de thymus frais par kg-24 heures (sous forme d'extrait préparé d'après Asher).

Après 25 jours d'hyperthymisation, nous donnons à nos animaux une seconde fois l'oestrone comme dans la prépériode. Nous notons le délai de réaction. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Nombre d'animaux ayant réagi à l'oestrone le :

	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	8e jour
Prépériode	—	2	6	10	—
Après 25 jours d'hyperthymisme					
0,7 gr.	1	2	—	3	—
1,4 gr.	—	—	2	3	—
2,1 gr.	—	—	2	3	—
2,8 gr.	—	—	—	3	—

Aucun retard dans le délai de réaction n'est donc décelable. Le retard de la première ouverture du vagin, ainsi que le ralentissement de la fréquence des périodes d'ouverture, traduit donc bien une influence de l'hyperthymisation sur l'ovaire ; nous supposons que c'est le rythme de l'ovulation qui est ralenti. Ceci d'ailleurs peut se comparer au ralentissement de la spermatogénèse chez le cobaye mâle hyperthymisé.

C'est la seule influence de l'hyperthymisme sur l'ovaire que nous ayons enregistrée. L'ovaire en coupe se présente sous son aspect normal. Tout au plus convient-il de signaler que les follicules atrétiques sont particulièrement peu nombreux ; dans bien des cas il n'y en a pas du tout. On sait le grand nombre d'atrésies dans l'ovaire du cobaye normal. Nous reviendrons plus loin sur la signification que nous croyons pouvoir attribuer à ce détail.

Toutes ces expériences ont été faites avec l'extrait préparé d'après Asher. Nous croyons devoir les mettre en parallèle avec une expérience faite avec ce que nous appelons l'extrait brut, autrement dit, une émulsion de thymus frais broyé dans du sérum physiologique.

L'effet favorable de cete extrait sur la croissance est à peu près nul. De toutes façons nous ne croyons pas pouvoir faire état des légères accélérations de la croissance que nous avons vue dans quelques cas. Cependant le retard du développement génital est reproduit avec l'extrait brut ; toutefois des lésions dégénératives s'y ajoutent constamment, consistant chez le mâle dans la présence de formes monstrueuses des cellules de la lignée séminale, avec nécroses et desquamation de très nombreux spermatocytes.

Avec des doses quotidiennes de 2-3 grammes de thymus frais par kg d'animal on obtient des lésions du testicule comparables à celles qui caractérisent la cryptorchidie au bout de 30 jours. Dans l'ovaire, on note le très grand nombre d'atrésies.

Ces lésions ont été décrites par Mlle Hewer. Cet auteur conclut dans le sens d'une action frénatrice du thymus sur les gonades, sans prendre en ligne de compte la dégénérescence des cellules germinales. Mlle Hewer s'est servi dans ses expériences de thymus frais donné per os. Nous avons déjà posé la question de savoir si les lésion qu'elle décrit ne sont pas à attribuer à la toxicité du thymus. Nous croyons pouvoir poser cette question à la suite de nos recherches, car d'un côté les lésions dégénératives du testicule ne sont pas reproduites chez les cobayes hyperthymisés à l'aide d'extraits purifiés, et d'autre part Mlle Hewer ne retrouve pas l'action favorable de l'hyperthymisme sur la croissance (que nous n'avons pas obtenu non plus chez des cobayes recevant des extraits de thymus non purifiés).

En résumé, le cobaye hyperthymisé à l'aide d'un extrait de thymus purifié présente :

1° Une accélération de la croissance ;

2° Le retard du développement génital ;

3° Des particularités de structure de la thyroïde permettant de conclure à une diminution de l'activité de l'organe.

ACTION DE DIVERSES HORMONES SUR LE COBAYE THYMIPRIVE

L'interaction du thymus et des glandes à sécrétion interne a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux. Dans l'ensemble, les résultats en paraissent peu concluants et on relève de nombreuses controverses portant sur leur quasi-totalité. Nous croyons pouvoir attribuer cet état de choses à la technique employée, laquelle consiste surtout dans l'examen microscopique du thymus des animaux à qui on avait injecté telle ou telle hormone. Or, l'on sait avec quelle facilité le thymus involue dans toute sorte de conditions, surtout à la suite de la moindre atteinte de l'état général. C'est cette considération qui nous a déterminés d'employer dans nos recherches le seul test physiologique que nous ayons à notre portée : la croissance du cobaye thymiprive.

Notre dispositif expérimental a été dans tous les cas le suivant :

Dans un premier temps, nous extirpons le thymus à un lot de cobayes et nous entretenons leur croissance à l'aide d'injections d'extrait de thymus ; dans un second temps, nous injectons à ces mêmes animaux, alternativement, l'hormone que nous nous proposons d'étudier et l'extrait de thymus. Les animaux reçoivent donc, pendant toute l'expérience, des injections d'extrait de thymus espacées de 48 heures, auxquelles s'ajoutent dans l'intervalle les injections de l'hormone étudiée.

Dans un troisième temps, nous esssayons d'entretenir la croissance de ces animaux en faisant varier la dose d'extrait de thymus injectée.

Dans ces expériences, nous avons tenu compte en premier lieu des organes que nous avons trouvés modifiés soit chez les cobayes thymiprives, soit chez les animaux hyperthymisés : la thyroïde et les gonades.

I. — *LA THYROIDE*

Notre expérience porte sur 22 animaux, répartis comme suit :

I) 4 cobayes normaux recevant des injections de thyroxine à intervalles de 48 heures.

II) 4 cobayes thymiprives recevant des injections de thyroxine.

III) 14 cobayes thymiprives recevant alternativement de la thyroxine et de l'extrait de thymus.

Le premier lot, dont nous donnons fig. 5 un spécimen de courbe de poids, nous a servi à nous rendre compte de l'influence de la thyroxine sur la croissance du cobaye normal. Comme on le voit sur la courbe, 70γ de thyroxine par 48 heures n'ont pas d'influence sur la croissance ; celle-ci s'arrête lorsque l'animal reçoit 100γ de thyroxine par 48 heures.

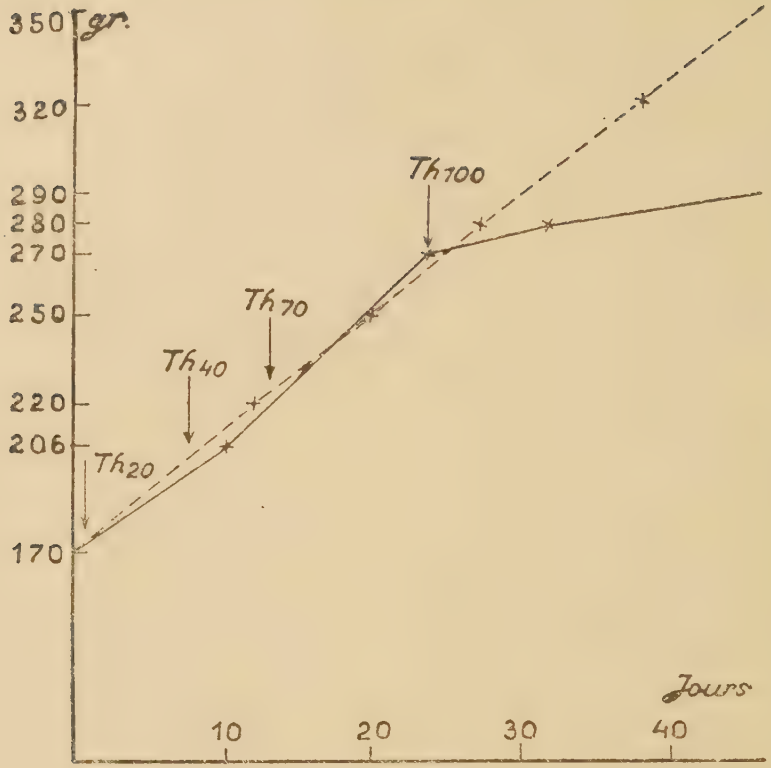

FIG. 5. — Courbe de croissance d'un cobaye normal recevant des injections répétées de thyroxine. Les flèches indiquent les doses injectées (en γ par 48 heures).

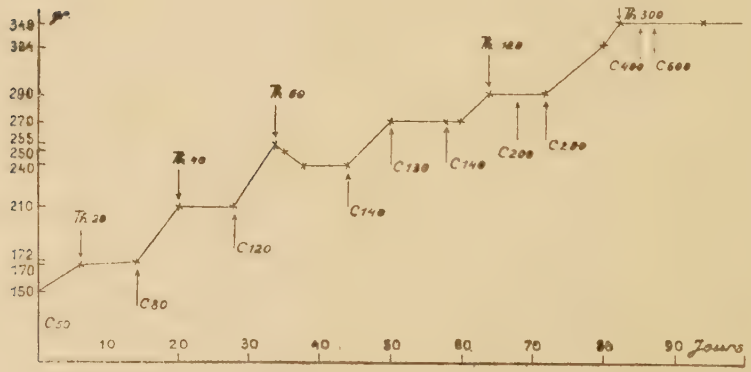

FIG. 6. — Courbe de croissance d'un cobaye thymiprive recevant alternativement des injections de thyroxine et d'extrait de thymus. Les flèches portées au-dessus de la courbe indiquent les doses de thyroxine (en γ par 48 heures). Les flèches portées au-dessous de la courbe indiquent les doses d'extrait de thymus (en cgr. par kg-48 heures).

II) Dans le second lot (les cobayes thymiprives recevant par 48 heures 20 γ de thyroxine), les animaux sont en mauvais état et leur croissance est presque nulle. On ne peut pas dire catégoriquement que les injections de thyroxine aggravent notablement leur état ;

III) Le troisième lot est celui sur lequel nous mettons en application notre plan d'expérience. Nous donnons (fig. 6) un exemple de leurs courbes de poids. La croissance de ces animaux présente des arrêts et des reprises en rapport avec les doses de thyroxine et d'extrait de thymus qu'ils reçoivent. Sans aucune exception, tous les animaux ont présenté la même alternance.

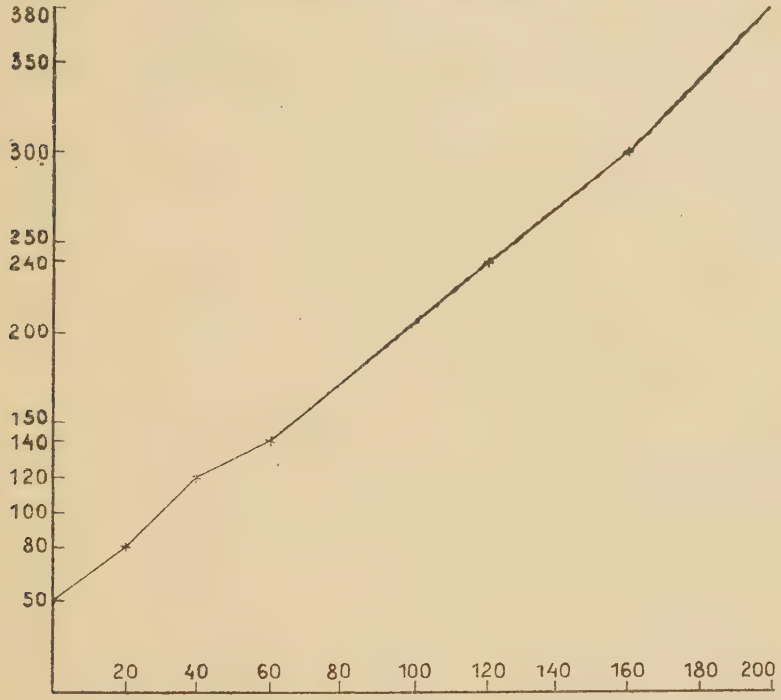

FIG. 7. — Représentation graphique du rapport thymus-thyroxine déterminé par leur action opposée sur la croissance du cobaye thymiprive. Sur l'abscisse dose de thyroxine en γ par 48 heures. Sur l'ordonnée la dose minima utile correspondante d'extrait de thymus (en cgr. par kg-48 heures).

Nous résumons ces résultats sur le tableau ci-dessous :

Thymus en grammes par kg

Thyroxine (en γ)	Maximum sans reprise de croissance	Minimum pour obtenir la reprise
0	0,30	0,50
20	0,60	0,80
50	1,30	1,40
120	2,30	2,50
200	3,60	3,80
300	6,00	?

En portant ces chiffres sur un système de coordonnées, on obtient à très peu de chose près une droite dont l'équation générale serait :

$$ax + b = y$$

où (x) rerpésente la dose de thyroxine
(y) la dose de thymus correspondante
(a) et (b) deux constantes.

La constante (b) représente la quantité d'extrait de thymus suffisante pour assurer la croissance d'un cobaye thymiprive.

La constante (a) représente le rapport entre les qualités respectives de thyroxine et d'extrait de thymus ; sa valeur est :

pour	$x = 20$	$a = 1{,}5$
	$x = 60$	$a = 1{,}5$
	$x = 120$	$a = 1{,}58$
	$x = 200$	$a = 1{,}65$
	$x = 300$	$a > 2.$

En effet, lorsqu'on administre aux cobayes en expérience 300 γ de thyroxine par 48 heures, la reprise de la croissance n'est pas possible, même en leur donnant 6,00 grammes de thymus par kg-48 heures. Ceci pourrait être dû à ce que le thymus lui-même à cette dose approche du seuil de l'effet nocif (voir chapitre V) ; nous ne pouvons toutefois pas nous former d'opinion à ce sujet avec le matériel dont nous disposons. En excluant ce cas, il semble que dans des limites comprises entre 20 et 200 γ de thyroxine le rapport entre la thyroxine et l'extrait de thymus reste constant.

Nous avons tenu à vérifier notre droite en contrôlant par l'expérience la dose utile de thymus, trouvée par le calcul, correspondante à deux doses de thyroxine, soit 40 γ et 160 γ par 48 heures.

Par le calcul on trouve :

Pour 40 γ de thyroxine le seuil du thymus = 1,14 grammes.
Pour 160 γ de thyroxine le seuil du thymus = 3,04 grammes.

Par l'expérience on trouve :

	dose insuffisante	suffisante
Pour 40 γ de thyroxine	1,1 gr.	1,2 gr.
Pour 160 γ de thyroxine	2,9 gr.	3,0 gr.

Nous croyons que pour une méthode purement physiologique la précision est suffisante.

Comme toujours, nous avons fait suivre l'expérience sur la croissance de l'examen en coupe de la thyroïde, de la surrénale et des glandes génitales de nos animaux.

La surrénale nous a paru normale. La thyroïde montre une image de repos. Des îlots de Wolffler sont constants, parfois très nombreux ; les vésicules sont bordées d'épithélium plat, sans vacuoles de résorption. Nous ne pouvons déceler aucune différence en ce qui concerne la thyroïde, entre les animaux des lots I, II et III.

Le testicule (1) est lésé chez tous nos animaux. Il présente la structure embryonnaire chez des animaux autopsiés entre 240 et 270 grammes, qu'il s'agisse d'animaux du groupe I ou II.

Dans le groupe III, le testicule est profondément dégénéré chez tous les animaux qui pendant les jours qui précédaient l'autopsie se trouvaient dans une phase d'arrêt de la croissance déterminée par un excès de thyroxine. Si pendant cette dernière période la dose de thymus a été suffisante pour permettre la croissance, la spermiogénèse est normale.

Nous résumons ce résultat dans un tableau :

Thyroxine en γ)	Thymus (en grammes par kg)	Croissance	Testicule
120	2,0	arrêtée	embryonnaire
120	2,4	normale	presque normal
160	2,8	arrêtée	dégénérescence, spermotozoïdes
160	3,0	normale	spermatozoïdes

Il semble bien qu'à l'instar de la croissance, la spermiogénèse soit plutôt fonction du rapport thymus-thyroxine que des quantités de thyroxine en valeur absolue.

On peut objecter à cette expérience que l'arrêt de la croissance des cobayes thymiprives recevant des injections d'extrait de thymus et de thyroxine peut très bien être simulé par l'amaigrissement des animaux sous l'influence de cette dernière. Cette objection est valable. Nous croyons que l'antagonisme thymus-thyroxine, tel que nous l'avons mis en évidence, reste obscur dans ses détails et que nos expériences à ce sujet appellent de longues recherches encore.

---

(1) Pour éviter la cause d'erreur représentée par le cycle sexuel, nous nous sommes servis exclusivement de mâles.

Cette relation thymus-thyroxine peut être interprêtée de plusieurs manières. On peut concevoir que le ou les hormones thymiques annulent l'effet de la thyroxine par un effet d'antagonisme comparable à celui que l'on connaît entre la vitamine A et la thyroxine, qui se manifeste même in vitro. On peut le considérer également comme la somme algébrique de deux actions opposées, dont le point d'attaque n'est pas obligatoirement le même. En l'état actuel de nos recherches nous ne pouvons pas trancher la question. Il n'est pas moins certain que cet effet opposé du thymus et de la thyroxine sur la croissance pondérale du cobaye existe et qu'il est susceptible d'être exprimé en chiffres.

II. — *L'HYPOPHYSE*

Dans une certaine mesure cette expérience est un aspect particulier de la précédente, étant donné que l'un des résultats d'une injection d'extrait d'hypophyse est l'accroissement de l'activité de la thyroïde.

Ici encore nous avons adopté le dispositif expérimental décrit dans le chapitre précédent. 15 cobayes thymiprives de 150 à 160 grammes reçoivent des injections alternées d'extrait d'hypophyse et d'extrait de thymus. 6 autres ne reçoivent que l'extrait d'hypophyse (1).

En ce qui concerne les animaux ne recevant que l'extrait d'hypophyse, nous pouvons répéter ce que nous avons dit au sujet des cobayes thymiprives recevant de la thyroxine ; leur état général n'est pas notablement plus mauvais que celui des animaux thymiprives tout court. L'évolution du syndrome est la même, les lésions des organes génitaux également. Tout au plus pourrait-on signaler que leur thyroïde montre des signes d'activité accrue par rapport à celle des cobayes simplement thymiprives.

Au sujet des animaux recevant l'extrait d'hypophyse alternativement avec l'extrait de thymus (ce dernier à raison de 0,5 grammes de glande fraîche par kg-48 heures, dose suffisante pour assurer la croissance d'un cobaye thymiprive) nous avons à signaler que leur croissance est très défectueuse, ou même nulle ; leur état général est très mauvais et ils présentent les mêmes lésions de la thyroïde et des gonades que des animaux thymiprives. Sur 14 animaux, la croissance a été nulle dans 12 cas, très défectueuse dans 2 cas.

---

(1) Le dernier est préparé par émulsion d'hypophyse de taureau, broyée dans du sérum physiologique. 1 $^{c}/_{m3}$ de cette émulsion = 0,3 gr. d'organe frais = 100 unités ARON.

Nous avons essayé de déterminer la reprise de la croissance chez nos animaux en augmentant la dose d'extrait de thymus injecté. Voici les résultats de cet essai (8 animaux) :

Extrait d'hypophyse (en grammes d'organe frais)	Extrait de Thymus	Croissance
0,2	0,7	nulle
—	1,0	nulle
—	1,2	reprend (4)
—	1,5	reprend
0,4	—	continue
0,8	—	—
1,0	—	—

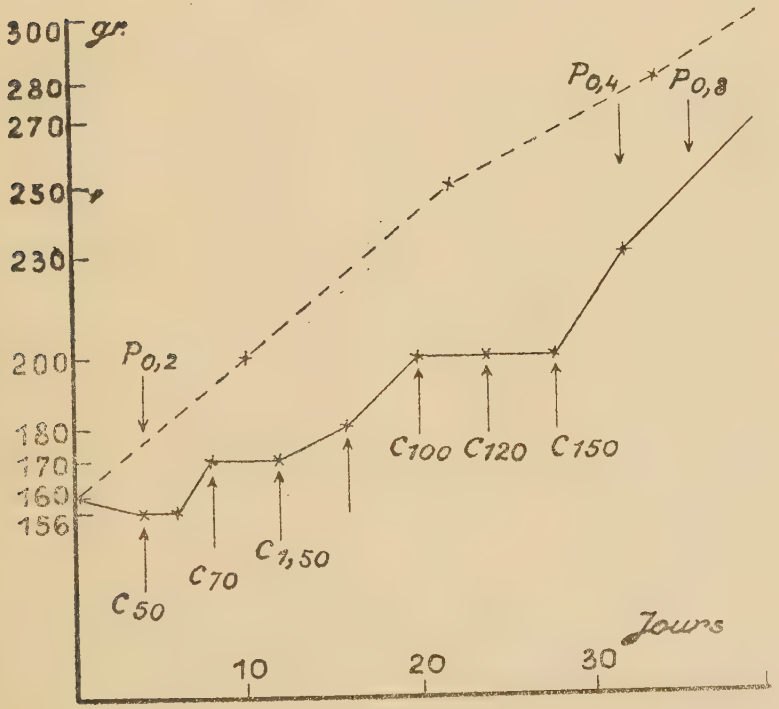

Fig. 8. — Courbe de croissance d'un cobaye thymiprive recevant alternativement des injections d'extrait d'hypophyse et de thymus. Les flèches portées au-dessus de la courbe indiquent les doses d'extrait d'hypophyse (en gr. d'organe frais par 48 heures). Les flèches portées au-dessous de la courbe indiquent les doses d'extrait de thymus (notation comme fig. 6).

Dans l'ensemble, tous nos résultats sont du même ordre. La dose d'extrait de thymus suffisante pour assurer la croissance d'un cobaye thymiprive, recevant des injections répétées d'extrait d'hypophyse est donc de l'ordre de 1,2 à 1,5 grammes de thymus frais par kg-48 heures.

Il y a lieu de remarquer que dans les limites où nous avons varié la dose d'extrait d'hypophyse, nous n'avons pu constater de variations proportionnelle du seuil du thymus. Les deux courbes de poids fig. 8 et 9 en font foi. Fig. 8 représente la courbe d'un cobaye chez lequel nous avons fixé après plusieurs essais la dose utile de thymus. Fig. 9 est un spécimen de courbe d'un lot de 5 cobayes, auxquels nous avons donné d'emblée la dose utile, précédemment établie, et chez lesquels l'augmentation de la dose d'extrait d'hypophyse n'a produit aucune modification de la croissance.

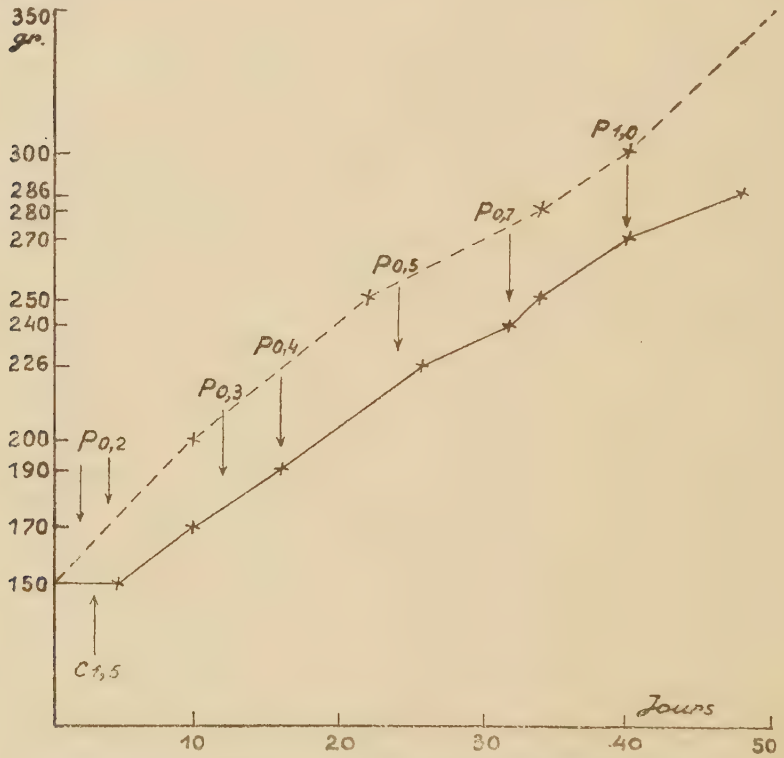

Fig. 9. — Courbe de croissance d'un cobaye thymiprive recevant alternativement des injections d'extrait d'hypophyse et de thymus. Notation comme fig. 8.

En ce qui concerne l'état des organes de ces deux lots d'animaux, la thyroïde montrait chez tous ces animaux des signes d'activité accrue, tels que nous les avons vus chez l'animal thymiprive et tels que les

produit une injection d'extrait d'hypophyse. Le testicule est normal chez les animaux dont la croissance s'est poursuivie pendant toute l'expérience (fig. 9) ; il est dégénéré à des degrés divers chez ceux qui ont eu des périodes alternées d'arrêt et de reprise de la croissance.

Nous insistons sur l'absence de proportionnalité entre les quantités d'extrait d'hypophyse et de thymus. Ceci peut faire supposer que l'hypophyse n'agit pas directement sur la croissance du cobaye thymiprive, mais que cette action s'exerce par l'intermédiaire d'organes de relai (tels que la thyroïde ou les gonades) et qu'en répétant plusieurs fois les injections d'hypophyse, on atteint un plafond de la réaction de ses organes, qui n'est pas susceptible d'être dépassé. Comme les conditions d'action d'un extrait total sont beaucoup plus complexes que celles d'une substance purifiée, nous ne pouvons pas formuler d'opinion à ce sujet.

LES GLANDES GÉNITALES

C'est dans ses relations possibles avec la physiologie génitale que l'on trouve les plus anciennes suppositions au sujet de la physiologie du thymus. L'involution du thymus lors de la puberté et sa persistance chez le castrat adulte sont connus depuis fort longtemps ; ce sont surtout ces deux observations qui ont appuyé l'hypothèse très ancienne — elle est déjà entrevue par des cliniciens du XVIII[e] siècle — du thymus, glande de la croissance.

Halman et Marshall (1903) sont les premiers qui ont vu que des animaux thymiprives castrés grandissent normalement par la suite. Nous avons tenu à confirmer en premier lieu cette observation.

I. — *EFFETS DE LA CASTRATION SUR LE COBAYE THYMIPRIVE*

L'expérience porte sur 10 cobayes de 150 grammes castrés 8 jours après l'ablation du thymus. Nous pouvons confirmer entièrement les observations anciennes. Dès la castration, la croissance reprend, l'état général s'améliore. De plus, alors que le cobaye thymiprive souffre pendant plusieurs jours des suites opératoires, et que sa plaie guérit très difficilement, la castration passe pour ainsi dire sans suites et la plaie guérit avec une rapidité extrême. Sur nos 10 cobayes, la croissance a été normale chez 9, légèrement déficiente chez 1, ceci pendant une période de 40 jours.

Pour essayer d'élucider le mécanisme de ce phénomène, nous avons donné à des cobayes thymiprives castrés des injections répétées d'extrait d'hypophyse ou de thyroxine. Le tableau ci-dessous résume ces résultats :

Opération	Extrait injecté	Thymus	Croissance normale	Croissance défectueuse	Croissance nulle	Nombre total d'animaux
Thymectomie	—	—	0	4	12	16
Thymectomie et castration	—	—	12	2	0	14
—	hypophyse	—	13	1	0	14
—	thyroxine (40γ)	—	0	0	8	8
—	—	0,7 gr.	0	0	8	8
—	—	0,9 gr.	8	0	0	8

Nous concluons que :

1° La castration détermine la reprise de la croissance du cobaye thymiprive ;

2° L'administration répétée d'extrait d'hypophyse n'entraîne pas, chez le cobaye thymiprive castré, l'arrêt de la croissance qu'elle détermine chez le cobaye thymiprive entier recevant de l'extrait de thymus ;

3° Le cobaye thymiprive castré réagit à la thyroxine comme le cobaye thymiprive tout court.

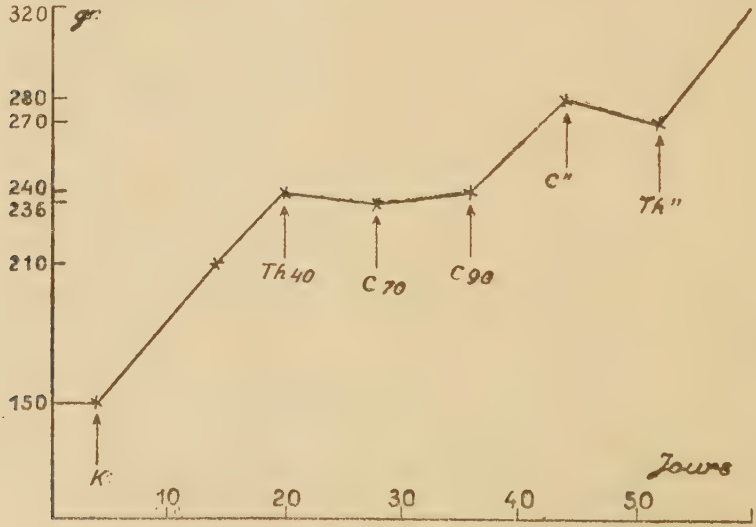

FIG. 10. — Courbe de croissance d'un cobaye thymiprive castré recevant alternativement des injections de thyroxine et d'extrait de thymus. En K. castration. Th = dose de thyroxine en γ par 48 heures. C = dose d'extrait de thymus en cgr. par kg-48 heures. C" = arrêt des injections de thymus Th" = arrêt des injections de thyroxine.

Nous reproduisons (fig. 10) la courbe de croissance d'un cobaye thymiprive castré recevant des injections de thyroxine et d'extrait de thymus. On remarquera que la dose 40γ de thyroxine par 48 heures détermine l'arrêt de la croissance (voir à ce sujet chapitre VI, 1) chez ces animaux, la croissance n'est rétablie que lorsque l'animal reçoit en même temps 0,9 gr. de thymus par kg-48 heures. La cessation des injections d'extrait de thymus a pour effet un nouvel arrêt de la croissance, qui ne reprend que lors de la cessation des injections de thyroxine.

II. — *ACTION DES HORMONES SEXUELLES SUR LE COBAYE THYMIPRIVE*

1° *La Testosterone.*

Nous rappelons, tant pour l'expérience qui suit, que pour celles que nous relaterons plus loin, ce que nous avons dit à propos de l'expérience faite avec la thyroxine. Nous avons intérêt à expérimenter avec des individus chimiques purs, même si nous ne pouvons pas affirmer que ceux-ci représentent les seules hormones élaborés par les glandes envisagées.

Notre dispositif expérimental reste le même ; un lot de cobayes thymiprives de 150 grammes environ est partagé en deux groupes ; l'un reçoit l'hormone en expérience, l'autre reçoit alternativement cette hormone et l'extrait de thymus, celui-ci à une dose suffisante pour assurer la croissance d'un cobaye thymiprive.

Nous consignons dans le tableau ci-dessous, les résultats de cette expérience.

Durée : 40 jours.

Poids des animaux au début : 140-160 grammes.

Animaux	Testostérone en mg par 48 heures	Thymus en gr. par kilog-48 heures	Croissance normale	Croissance défectueuse
Normaux (4)	1,0	0	4	0
Thymiprives (5)	1,0	0,5	4	1
— (5)	1,0	1,0	4	1
— (5)	1,5	0,5	3	2
— (5)	1	0	5	0
Thymiprives castrés (6)	1	0	6	0

Le tableau se présente à peu près comme celui d'un lot d'animaux thymiprives recevant de l'extrait de thymus. La testostérone favorise donc la croissance du cobaye thymiprive. En coupe, la *thyroïde* de ces animaux se présente comme celle d'un cobaye normal du même poids. Elle montre donc des signes d'activité moindres que celle d'un cobaye thymiprive.

Le *testicule* de tous ces animaux, normaux et thymiprives, présente des lésions dégénératives graves, comparables à celles que l'on trouve chez les cobayes thymiprives très gravement atteints. La vésicule séminale est celle d'un cobaye adulte.

Il semble étrange, à première vue, que des injections répétées de testostérone aient sur la croissance du cobaye thymiprive un effet favorable, alors que la castration a le même effet. Nous aurons à revenir sur ce point.

2° *L'Oestrone*

Le dispositif expérimental est toujours le même ; des cobayes thymiprives de 140-160 grammes reçoivent en injection soit l'oestrone seule, soit alternativement de l'oestrone et de l'extrait de thymus. Nous donnons ci-dessous le résumé de cette expérience.

Durée : 40 jours.

Animaux	Oestrone en γ par 48 heures	Thymus en gr. par kilog-48 heures	Croissance normale	Croissance défectueuse
	1,0	0	4	0
Normaux	50	0	4	0
Thymiprives	20	0,5	0	3
—	—	0,8	3	0
—	50	1,2	1	4
—	—	1,5	4	2
—	100	2,0	2	4
—	—	2,4	1	5
—	—	3,0	4	1
—	50	0	0	4

On peut dégager de ce résumé :

Que des injections répétées de 50 γ d'oestrone par 48 heures ne gênent pas la croissance du cobaye normal ; par contre, le cobaye thymiprive est sensible à cette dose. Pour déterminer dans ces conditions la croissance, il faut augmenter la dose d'extrait de thymus injectée.

En comparant ce tableau à celui que nous avons donné au sujet de la relation entre le thymus et la thyroxine, on peut constater le caractère moins constant de la réaction du cobaye thymiprive à l'oestrone. Alors qu'à telle dose de thyroxine, il correspond sans exception tel seuil du thymus, il existe dans chaque cas de notre tableau ci-dessus des cas aberrants et le seuil du thymus semble (pour la même dose d'oestrone) varier d'un cas à l'autre.

A l'autopsie et à l'examen microscopique tous les animaux dont nous avons résumé la croissance dans le tableau ci-dessus présentaient du côté des organes génitaux, les signes de réaction à l'oestrone ; le gros utérus congestionné, l'épithélium vaginal kératinisé, l'ovaire atteint de lésions dégénératives très étendues. L'intensité de cette réaction est la même chez l'animal thymiprive (recevant ou non de l'extrait de thymus) que chez le cobaye normal. La thyroïde de nos animaux montre des images d'activité moyenne, dans presque tous les cas, une activité moins intense que chez des cobayes thymiprives.

Nous avons complété cette expérience par une série de 8 cobayes thymiprives castrés (150 grammes, castrés à 8 jours après la thymectomie).

En voici les résultats :

Opération	Oestrone en γ par 2 jours	Thymus en gr. par kilog-48 heures	Croissance arrêt	Croissance reprise
Thymiprives castrés	0	0	0	8
—	10	0	3	5
—	20	0	7	1
—	20	50	0	8
—	50	60	6	2
—	50	80	3	5
—	100	120	5	3
—	100	150	2	6
—	150	180	2	5
—	150	250	3	5

La cohérence est meilleure dans cette série que dans la précédente. Une certaine proportionnalité s'en dégage, tout au moins pour les doses d'oestrone au-dessous de 100 γ par période de 2 jours. Il y a néanmoins toujours des exceptions. La figure 11 représente la courbe de poids d'un de ces animaux ; on voit la ressemblance avec la figure 6, représentant la courbe de croissance d'un cobaye recevant alternativement thymus et

thyroxine. Nous insistons cependant sur les cas aberrants, constants dans cette expérience, alors que dans la série recevant de la thyroxine nous n'en avons constaté aucun.

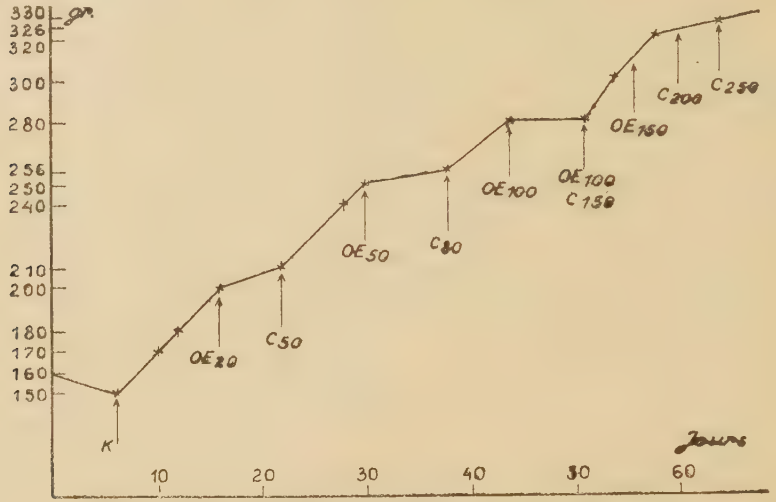

Fig. 11. — Courbe de croissance d'un cobaye thymiprive castré recevant alternativement des injections d'oestrone et d'extrait de thymus. OE = doses d'oestrone en crg. par 48 heures. C = doses de thymus en γ par kg-48 heures.

3° *La Progestérone*

Il est classique d'administrer cette hormone non pas directement, mais à la suite de plusieurs injections de petites quantités d'oestrone. Pour notre expérience, ceci aurait l'inconvénient de soumettre nos animaux alternativement à l'action de l'une ou l'autre de ces hormones, ce qui aurait rendu difficile l'interprétation de leurs courbes de poids.

Pour réaliser des conditions plus uniformes, nous avons donné à la fois les deux hormones ; ceci est moins classique pour l'étude de la réaction de l'animal aux hormones ovariens, mais notre but principal reste toujours l'étude de l'action de ces hormones sur la croissance du cobaye thymiprive. Nous avons donc injecté en une fois un mélange d'oestrone et de progestérone dissoutes dans l'huile de manière à ce que le mélange final contienne par 0,5 cm3 (quantité injectée en une fois) 10 γ d'oestrone et 0,2 mg de progestérone.

Notre lot d'animaux se répartit comme suit :

6 cobayes femelles thymiprives de 150 grammes reçoivent dès le surlendemain de l'ablation du thymus 0,5 cm3 de ce mélange par intervalle de 5 jours.

6 femelles reçoivent dans les mêmes conditions 0,2 mg de progestérone sans adjonction d'oestrone.

6 cobayes mâles thymiprives reçoivent également de la progestérone seule.

Dès le début de ce traitement, la croissance des animaux s'est maintenue normale, avec deux exceptions ; un animal du groupe I et un mâle ont eu une croissance légèrement défectueuse. Aucun de ces 18 animaux n'a reçu, pendant toute l'expérience, la moindre quantité d'extrait de thymus.

L'état général des animaux s'est maintenu bon, sans aucune exception.

Les organes génitaux des femelles présentaient l'image habituelle de la réaction à l'hormone qu'elles avaient reçue. Chez les mâles, le testicule et la vésicule séminale semblaient moins développés que chez des animaux normaux du même poids.

L'examen microscopique de la thyroïde révélait des signes d'activité d'intensité moyenne, moins grande que chez le cobaye thymiprive. Dans l'ovaire, nous ne trouvons rien à signaler, sauf peut-être un léger épaississement de la granulosa. Le testicule est par contre nettement lésé ; chez les animaux de 300 grammes, il montre une structure de préspermatogénèse au début, avec des lésions dégénératives de la lignée germinale. Chez des animaux de 380 grammes, il n'y a pas encore des spermatozoïdes et le testicule présente l'aspect de préspermatogénèse active. Des lésions de dégénérescence sont toujours visibles.

En résumé, il semble que la progestérone puisse entretenir la croissance du cobaye thymiprive.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

I. — *Le thymus est-il nécessaire à la vie ?*

Cette question ne se pose que pour le cobaye impubère. Nous avons signalé que la plupart des jeunes cobayes thymiprives meurent dans un état d'épuisement total entre le 30e et le 60e jour qui suit l'ablation du thymus, mais d'autre part nous avons relevé la proportion (très petite, mais constante) d'animaux qui semblent guérir de leurs troubles thymiprives. Ces cas aberrants peuvent s'expliquer par la persistance, chez eux, de fragments de tissus thymiques, bien que nous n'en ayons pas trouvé de vestiges à l'autopsie ; on peut également supposer, que l'état thymiprive ne représente qu'une période passagère de vitalité très amoindrie, pendant laquelle l'animal risque de succomber à des agents nocifs qui laissent le cobaye normal indemne (sans que la mort soit une conséquence inéluctable de la thymectomie). Nous croyons devoir laisser cette question ouverte.

II. — *Action du thymus sur la croissance*

La notion de cette action semble se dégager de toutes nos expériences. Nous croyons pouvoir considérer comme acquis l'effet favorable de l'hyperthymisation sur la croissance ; de même, l'arrêt de la croissance du cobaye thymiprive semble suffisamment net.

On peut objecter que l'arrêt de la croissance du cobaye thymiprive peut être simulée par l'amaigrissement des animaux. Ceci est probable ; toutefois, l'ampleur même des variations pondérales en question exclut la possibilité que l'amaigrissement des animaux thymiprives soit seul en cause. Lorsque, au bout de 40 jours de survie, des cobayes normaux pesant 150 grammes au début de l'expérience, atteignent 350 grammes et que les animaux thymiprives, ayant le même poids au début, pèsent 160 à 180 grammes au bout de ce délai, il nous semble exclu que ce soit uniquement la maigreur des animaux opérés qui soit responsable de cet écart. D'autre part, comme nous venons de le dire, l'épreuve inverse de l'hyperthymisme et de l'accélération de la croissance qui en résulte, semble appuyer la supposition d'une action favorable du thymus sur la croissance.

III. — *Interaction du thymus et des glandes endocrines*

I. — *L'ovaire.*

Nous rappelons, que la castration du cobaye thymiprive détermine, dans les deux sexes, la reprise de la croissance. Il semble donc, qu'en partie tout au moins, l'action du thymus sur la croissance soit en relation avec une action opposée à celle des gonades. Le parallélisme entre l'action favorable de l'hyperthymisme sur la croissance et son effet frénateur sur l'ovaire pourrait éveiller la même supposition. Enfin, la diminution de l'efficacité de l'extrait de thymus chez des cobayes recevant en même temps de l'oestrone est à signaler. Nous ne croyons cependant pas que l'action favorable du thymus sur la croissance du jeune cobaye femelle soit uniquement le résultat de son action antagoniste à l'oestrone ; en effet, rien ne nous permet de supposer, chez nos cobayes thymiprives, un excès notable d'oestrone. Toutefois, ces deux propriétés du thymus, celle de favoriser la croissance et celle de s'opposer à l'action de l'oestrone sur la croissance, nous semblent acquises.

Il suffit de rappeler, au sujet du rôle de la progestérone, son action en apparence synergique à celle du thymus.

II. — *Le testicule.*

L'action opposée du thymus et de la gonade mâle sur la croissance semble se dégager, comme dans le cas de l'ovaire, de l'observation de la reprise de la croissance du cobaye thymiprive castré. D'autre part, l'influence de l'hyperthymisation sur le cobaye mâle est parfaitement comparable à cette même influence sur la femelle ; là encore, on retrouve le parallélisme entre l'effet favorable sur la croissance et l'effet retardant sur la puberté.

Il n'en subsiste pas moins la contradiction apparente entre ces observations et l'effet de la testostérone sur le cobaye thymiprive (effet qui se traduit par la reprise de la croissance de l'animal). Cependant, nous rappelons que, comme dans le cas de la femelle, le cobaye mâle pubère supporte mieux la thymectomie, que le jeune animal ; d'autre part, nous pouvons rejeter la supposition d'une présence précoce de testostérone chez le cobaye thymiprive (dont la vésicule séminale ne montre aucun signe d'activité excrétrice précoce). L'antagonisme thymus-testicule n'est donc pas nécessairement un antagonisme thymus-testostérone. Si le testicule semble avoir une action opposée au thymus sur la croissance du cobaye impubère (et dans ce cas seulement), il semble que l'on soit amené à penser que la gonade mâle produit un ou des hormones différentes de la testostérone, qui seraient responsables de l'action opposée à celle du thymus.

III. — *La thyroïde.*

Nous pouvons dégager de nos expériences plusieurs conclusions :

a) La thyroïde du cobaye thymiprive présente des modifications de structure histologique comparables à celle que l'on obtient (cf. les recherches de M. Aron) chez le cobaye à la suite d'une injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, modifications considérées par de nombreux auteurs comme des signes d'activité accrue ;

b) La thyroïde du cobaye hyperthymisé présente un aspect histologique qui, à la lumière des travaux de Aron, peut être considéré comme traduisant le repos fonctionnel de la glande ;

c) L'extrait de thymus, administré à des cobayes thymiprives rétablit leur croissance et supprime les modifications de structure de la thyroïde ;

d) Sur la croissance du cobaye thymiprive, la thyroxine et l'extrait de thymus ont des effets opposés.

Le mécanisme de cette interaction thymus-thyroïde est encore obscur. Ce qu'on peut dire d'ores et déjà, c'est qu'il se passe en dehors des gonades, étant donné la réaction du cobaye thymiprive castré à la thyroxine, semblable à celle de l'animal thymiprive tout court.

IV. — *Le lobe antérieur de l'hypohyse.*

Nous avons déjà fait allusion à la supposition, que l'action opposée de l'hypohyse et du thymus sur la croissance du cobaye thymiprive (telle qu'elle se dégage de nos expériences) soit exercée par l'intermédiaire d'un organe réactionnel. Le fait, que la castration supprime cet effet de l'hypophyse, nous fait supposer que cet organe de relai soit, en partie tout au moins, représenté par les gonades ; l'action opposée au thymus, que nous pouvons attribuer à l'hypophyse, serait un aspect particulier de son action gonadotrope. Nous ne croyons toutefois pas pouvoir affirmer que ce soit le seul aspect de la question.

En résumé, nous croyons pouvoir attribuer au thymus. sur la fois de nos expériences :

1° Une action favorable sur l'état général et sur la croissance du jeune cobaye ;

2° Une action antagoniste à celle de la thyroïde et des gonades sur la croissance du cobaye thymiprive.

BIBLIOGRAPHIE

ABDERHALDEN. — Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen. *Pflügers Archiv.*, 162, 99, 1915.

ABDERHALDEN. — Uber das Wesen der Wirkung der Verfütterung von Thymus auf das Wachstum der Froschlarven. *Ibid.*, 211, 324, 1926.

ADLER. — Metamorphosestudien an Batrachierlarven. *Arch. für Entwcklungs Mechanik.* 40, 1, 1914.

ADLER. — Physiologie und Pathologie des Thymus. *D. Zeitschrift für Chirurgie,* 250, 614, 1938.

AGAFONOW. — Physiologie der Glandula Thymus. *Pflugers Arch.*, 216, 682, 1927.

AKIYOSKI. — Histologische Studien über die Gewebsveränderungen im Thymus bei Frakturheilung. *Nagasaki Igakkai-Zaisshi,* 10, 620, 1932.

ALBANESE. — Influenza del estratto Timico sulla cloroformonarcosi. *Giornale internazionale delle scienze mediche,* 28, 931, 1906.

ALONCLE. — Synergisme de l'hormone hypophysaire et thymique. *Compte rendu de l'Académie des Sciences, Paris,* 193, 199, 1931.

AMBERG. — Richerche sulla fisiologia del timo. *Sperimentale,* 81, 5, 1927.

AMBERG. — Toxizität der wirksamen Bestandteile der Nebenniere. *Archives internationales de Pharmacodynamie,* 11, 57, 1903.

ANDERSEN. — Studies on reproductoin. *Journal of physiology,* 74, 49, 1932.

ANDREASSEN. — Studies on thyroid gland. *Acta pathologica scandinavica,* 14, 121, 1937. *Ibid.*, 15, 259, 1938.

ARAKI. — Enzymatische Zersetzung der Nukleinsäure. *Zeitschrift für Physiologische Chemie,* 38, 84, 1903.

ASERIO. — Einfluss des Thymus auf Callusbildung bei Frakturen. *Zentralblatt für Chirurgie,* 1937, 2037.

ASHER ET BACHMANN. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkung des Thymocrescins. *Biochemische Zeitschrift,* 268, 272, 1934.

ASHER ET HAURI. — Verhalten des CO_2 und H_2O. Ausscheidung der schildrüsen-und-milzlosen Kaninchen. *Ibid.*, 98, 1, 1921.

ASHER ET HELD. — Einfluss des Thymus auf die Muskeltätigkeit. *Zeitschrift für Biologie,* 88, 76, 1929.

ASHER ET LANDOLT. — Wirkung des Thymusextraktes auf das Wachstum bei vitaminloser Nahrung. *Pflügers Archiv.*, 234, 605, 1934.

ASHER ET MÜLLER. — Neue Funktion der inneren Sekretion des Thymus. *Zeitschrift für Biologie,* 67, 489, 1917.

ASHER ET NAKAO. — Beziehung zwischen Milz, Thymus und Knochenmark. *Biochemische Zeitschrift,* 163, 7, 1925. *Ibid.*, 166, 41, 1925.

ASHER ET NOWINSKI. — Wirkung des Thymocrescins auf das Wachstum. *Ibid.*, 229, 415, 1930.

ASHER ET NOWINSKI. — Einfluss des Thymus auf die Ermüdung des Muskels. *Endokrinologie,* 11, 166, 1932.

ASHER ET NOWINSKI. — Beziehung zwischen Thymocrescin und Thyroxin auf das Wachstum. *Biochemische Zeitschrift,* 259, 182, 1933.

ASHER ET NYFFENBERGER. — Reaktion von thymus-und-schilddrüsenloser Kaninchen auf den Wärmestich. *Ibid.*, 223, 100, 1930.

Asher et Ratti. — Wachstumsregulierung und Funktion des Thymus. *Ibid.*, 121, 41, 1921

Asher et Ruefchti. — Funktion des Thymus und der Schilddruse. *Ibid.*, 105, 1, 1920

Asher et Scheinfinkel. — Untersuchungen uber den Einfluss der gereinigten Thymuspräparate auf die Muskelermüdung. *Endokrinologie*, 4, 241, 1929.

Asher et Staempfli. — Einfluss des Thymus auf die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel. *Biochemische Zeitschrift*, 185, 192, 1927.

Asher et Stotzer. — Untersuchungen über die Wirkungsweise des Thymocrescins. *Ibid.*, 234, 1, 1929.

Asher (Mlle). — Weitere Isolierung des Thymocrescins. *Ibid.*, 257, 209, 1933.

Aubert. — Physiologie normale et pathologique du Thymus. *Thèse, Paris*, 1910.

Avcin. — Funktionelle Bedeutung des Thymus. *Zdravn. Vestnik*, 7, 309, 1935.

Babes. — Thymus et thyroïde. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 103, 168, 1930.

Baginski. — Thymus et système réticule-endothélial. *Bulletin d'histologie appliquée*, 16, 105, 1939.

Balawanetz. — Wirkung des Thymus auf die Hoden der weissen Ratte. *Virchows Archiv.*, 278, 583, 1930.

Bang. — Chemische Untersuchung der lymphatischen Organe. *Hofmeisters Beiträge*, 4, 1909.

Barbarosa. — Richerche sperimentale ed istologiche sull' azione del cloroformio sul timo. *Gazetta degli ospedali*, 8, 155, 1906.

Basch. — Uber Thymusausschaltung. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1, 1908.

Basch. — Thymus-extirpation am jungen Hund. *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 7, 541, 1908.

Bastenie. — Le thymus en pathologie humaine. *Revue française d'endocrinologie*, 12, 36, 1934.

Beard. — Development and probable function of the thymus. *Anatomischer Anzeiger*, 1894, 9 ; *Ibid.*, 1900, 18.

Bentivoglio. — Sui rapporti fra timo e funzione endocrina del pancreas. *Rivista di clinica pediatrica*, 35, 577, 1937.

Bernardo-Correl. — Sulla curva della variabilita dei volumi nucleari nelle cellule timiche. *Monitore zoologico italiano*, 48, 150, 1937.

Bertelsen. — Beiträge zur normalen Genese der Blutzellen. *Copenhague, Levin et Munksgaard*, 1938.

Binotto. — Correlazioni ormoniche fra timo e preipofisi. *Endocrinologia*, 13, 237, 1938.

Bircher. — Enzymatische Erzeugung von Morbus Basedow. *Zentralblatt für Chirurgie*, 39, 138, 1912.

Blondel. — Théorie nouvelle de la chlorose. *Bulletin général de thérapeuthique*, 134, 233, 1897.

Boenheim. — Beeinflussung des Chlorstoffwechsels durch Drüsen mit innnerer Sekretion. *Zeitschrift für experimentelle Medizin*, 12, 317, 192.

Bonnet. — Fonction du thymus. *Gazette des Hôpitaux*, 72, 1321, 1899.

Bracci. — Timo e ricambio di calcio. *Rivista di clinica pediatrica*, 3, 572, 1905.

Bratton. — Normal weight of the human thymus. *Journal of pathology and bacteriology*, 28, 610, 1925.

Buckley. — Myelinisation of central nervous system of the albino rat, treated with thymus extract. *Journal of comparative neurology*, 66, 449, 1937.

Buehler. — Einfluss der Keimdrusenhormone auf Geschlechtsapparat, Thymus und Hypophyse infantiler Ratten. *Zeitschrift für experimentelle Medizin*, 98, 151, 1936.

Brunner et Cunningham. — Effect of thymus extract on sexual behavior of female rats. *Journal of Comparative psychology*, 27, 69, 1939.

Butcher et Persike. — Antrutitine effect on thymus of young albino rats. *Endocrinology*, 23, 501, 1938.

Cadeac et Guinard. — Rôle du thymus chez le sujet ethyroïde. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 47, 508, 1898.

Calvin. — Effect of thyroïd feeding and thyroïdectomy on the thymus size of the newborn rat. *Proocedings of the Society for experimental biology and medicine,* 34, 724, 1936.

Capelle. — Beziehungen des Thymus zum Morbus Basedow. *Bruns' Beiträge,* 88, 341, 1908.

Capelle. — Neuer Beitrag zur Kenntnis des Basedowthymus. *Münchener medizinische Wochenschrift,* 1908, 11, 1826.

Cafelle et Bayer. — Thymektomie im Morbus Basedow. *Bruns' Beiträge,* 92, 214, 1911.

Carbone. — Esperienze sulla ghiandola timo. *Giornale della reale Academia di Torino,* 9, 1897.

Carrel et Ebeling. — Antagonistic growth principle in the serum and their relation to old age. *Journal of experimental medicine,* 38, 419, 1923.

Carrière et Gineste. — Modification histophysiologiques du thymus du rat sous l'influence de la folliculine de la progestine et de l'hormone gonadotrope. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 126, 44, 1937.

Carrière et Gineste. — Influence de l'adrénaline et de l'extrait cortico-surrénal sur le thymus du lapin et du rat. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 126, 46, 1937.

Carrière et Laine. — Action de la thyroïde sur le thymus. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences,* 24, 1939.

Carrière, Morel et Gineste. — Influence de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sur la morphologie du thymus chez le rat thyréoprive. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 128, 1151, 1938.

Carrière, Morel et Gineste. — Modifications histologiques de la thyroïde et du thymus sous l'action du propionate de testostérone. *Comptes rendus de la Société Biologique,* 128, 1153, 1938.

Carrelli. — Le attuali conoscenze sulla funzione de timo. *Rivista di Fisica, matematiche e scienze naturali,* 8, 609, 1934.

Castagna. — Ricerche sperimentali sul rapporto fra pancras ed apparato genitale. *Riassunti di ostetrica,* 44, 579, 1935.

Chatzillo. — Influence des optones de la thyroïde, de la surrénale et du thymus sur la croissance de *Limnea stagnalis. Archives internationales de physiologie,* 43, 510, 1936.

Chiodi. — Influences des hormones sexuelles sur le thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 129, 1258, 1938.

Chiodi. — Influence des injections d'un extrait de thymus donné à des rats blancs de 5 générations successives. *Ibid.,* 130, 298, 1939.

Chiodi. — Influence de la castration sur le poids du thymus. *Ibid.,* 130, 457, 1939

Chiodi. — Influence de la thymectomie sur la croissance et le développement du rat blanc. *Ibid.,* 129, 1269, 1938.

Chiodi. — Action de la castration prépubérale sur le thymus. *Ibid.,* 129, 866, 1938.

Ciabatti. — Influenza del cervello sul timo. *Rivista sperimentale di Freniatria,* 56, 322, 1932.

Clark, Steinberg et Rowntree. — Differential cell counts in the pituitary of thymus treated strains of rats. *Procedings of the Society for experimental biology and Medicine,* 35, 239, 1936.

Clark, Steinberg et Rowntree. — « Three dimension graphs » for correlating age-weight gland relationship. *Ibid.,* 35, 139, 1936.

Clark, Steinberg et Rowntree. — « Three dimension graphs » for contrasting various endocrine organs of thymus rats with « age-weight-gland » controls. *Ibid.,* 35, 243, 1936.

Collin, Watrin, Drouet et Fromentin. — Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur la thyroïde, les parathyroïdes, le pancréas, les glandes salivaires et le thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 108, 66, 1931.

Coppo. — Contributo allo studio dei rapporti fra funzione del timo ed azione ergosterinica. *14e Congrès international de physiologie,* 58, 1932.

Cozzolino. — Intorno agli affetti de l'estirpazione del Timo. *Pediatrcia,* 1908, N° 9.

Courrier. — Action de l'ingestion de thyroïde sur le thymus. *Revue française d'endocrinologie,* 6, 10, 1928.

Crainiceano et Copelmann. — Influence de l'extrait de thymus sur les organes génitaux. *Bulletin de la Société roumaine d'endocrinologie,* 4, 17, 1938.

Da Re. — Involuzione timica provocata da innesti owarici. *Endocrinologia,* 4, 42, 1929.

Dal Pozzo. — Colpo di calore e timectomia. *Rivista di pioclinica e terapeutica sperimentale.* 24, 389, 1937.

Daniels. — Vitamine F. in relation to the development of the thyroïd and the thymus of the young. *Proceedings of the Society of experimental biology and medicine,* 27, 760, 1930.

Demel. — Beobachtungen über die Folgen der Hyperthymisation. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie,* 37, 437, 1922.

Dessy. — Unterschungen über den Einfluss der Ernährung mit einigen Drüsen mit innerer Sekretion auf die Entwicklung der Froschlarven. *Endocrinologie,* 7, 432, 1930.

De Jongh. — Uber den Einfluss des Thymus auf den Körperwachstum. *Acta neerland. phyliol.,* 1, 52, 1931.

Donaldson et Townsley. — Incidence of enlarged thymus following prenatal use of iodised salt. *American journal of Roentgenol,* 39, 90, 1938.

Downs. — Effects of subcutaneous injections of thymus extract in young rabbit. *Endocrinology,* 4, 420, 1920.

Dustin. — Recherches d'histologie normale et expérimentale sur le thymus des amphibies. *Archives de biologie,* 30, 1911.

Dustin. — Déclenchement expérimental d'une onde cinétique par injection intrapéritonéale de sérum. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 58, 23, 1921.

Dustin. — L'onde de cinèse et l'onde de pycnoses dans le thymus de la souris après injection intrapéritonéale de sérum étranger. *Ibid.,* 85, 260, 1921.

Dustin. — Thymocytes et lymphocytes. *Revue française d'Endocrinologie,* 1, 332, 1923 ; Onde de Pycnoses dans le thymus par injection d'acides, onde de mitoses consécutive. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 92, 217, 1925.

Dustin et Zylberszac. — Influence de la splénectomie sur la sensibilisation du thymus aux agents caryoclasiques. *Ibid.,* 108, 1167, 1931.

Einhorn. — Biological effects of thymus extract on thymectomised rats. *Endocrinology,* 22, 335, 1938.

Einhorn et Rowntree. — Biological effects of thymectomy. *Ibid.,* 20, 342, 1936 ; *Ibid.,* 21, 315, 1937.

Einhorn et Rowntree. — Biological effects of homologous thymus implants in successive generation of white rats. *Science* (*N.-Y.*), 1936/11, 23.

Einhorn et Rowntree. — Biological effects of thymus implants in normal rats. *Endocrinology,* 22, 342, 1938.

Emmart. — Study of histogenesis of thymus in vitro. *Anatomical records,* 66, 59, 1936.

Eppinger, Falta et Rudinger. — Wechselwerkung der endokrinen Drüsen. *Zeitschrift für klinische Medizin,* 26, 1, 1908 ; *Ibid,* 27, 380, 1909.

Eppinger et Hess. — Vagotonie in Sammlung klinischer Abhandlungen (v. Noorden).

Von Euler. — Physiologische Versuche über Ascorbinsäure. *Zeitschrift für physiologische Chemie,* 217, 167, 1933.

Evans et Simpson. — Reduction of the thymus by gonadotropic hormone. *Anatomical records,* 60, 423, 1934.

Farini et Vidoni. — Action des extraits de thymus. *Archives italiennes de biologie,* 52, 14, 1909.

Fischl. — Experimentelle Beiträge für Frage der Bedeutung des Thymus. *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie,* 1, 409, 1905.

Fischl. — Folgen der Thymusextirpation am jungen Huhn. 6, N° 7, 1907.

Fischl. — Experimentelle Untersuchungen der Thymusextraktwirkung. *Ibid.*, 79, 385, 1914.

Flesch. — Experimentelle Thymusstudien. *Bruns' Beiträge,* 5, 376, 1915.

Florentin. — Présence d'îlôts thymiques dans la parathyroïde du cobaye. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 98, 1359, 1928.

Frola. — Richerche sulla idiosincrasia del bambino alla morfina. *Archivi italiani di pediatria,* 5, 224, 1937.

Fulci. — Natur des Thymus, nach Untersuchungen über seine Regenerationsfähigkeit. *Deutsche medizinische Wochenschrift,* 39, 1776, 1913.

Funk et Douglas. — Studies on beriberi. *Journalo physiolog.,* 47, 474, 1913.

Garcia et Delgado. — Betrachtungen und Experimente über Thymus. *Pediatrica espanola,* 22, 461, 1933.

Garre et Sauerbruch. — Thymuextirpation bei Basedow. *Sitzungsberichte der deutschen Gesellschaft für Chirurgie,* 1911.

Geshon-Cohen, Shay, Fels, Meranza. — The thymus. *American journal of Roentgenol,* 39, 263, 1938 ; *American journal of Roentgenol, Studies on the Physiology of thymus. Science* (*N.-Y.*), 1938/1, 20.

Gebele. — Thymuspersistenz bei Morbus Basedow. *Bruns' Beiträge,* 70, 20, 1910.

Gebele. — Thymus und Schilddrüse. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie,* 212, 186, 1929.

Gellin. — Thymus nach Extirpation oder Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen. *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie,* 8, 71, 1910.

Ghika. — Syndrome de la thymectomie. *Thèse,* Paris, 1910.

Glanzmann. — Wachstumsstoffe und Blutdrüsen. 101, 1, 1923.

Gley. — Glande thyroïde et thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 47, 528, 1894 ; *Ibid.,* 66, 1017, 1909.

Glick et Biskind. — Concentration of vitam C. in the thymus. *Journal of biological chemistry,* 114, 1, 1926.

Di Gioia. — Comportamento del timo nell' avitaminosi sperimentali. *Annali di clinica medica e di medicina sperimentale,* 51, 158, 1925.

Goodall. — Postnatal changes in the thymus of the guinea pig. *Journal of physiology,* 1905.

Greenwood. — Observations on the thymus gland of the fowl. *Proceedings of the royal society Edinburg,* 50, 26, 1930.

Grégoire. — Recherches sur la symbiose lympho-épithéliale. *Archive de Biologie,* 46, 717, 1935.

Gudernatsch. — Feeding experiments on tadpoles. *Archiv für Entw. - Mechanik,* 35, 457, 1912.

Guzzi. — Disfunzioni timiche e recettivita tubercolare. *Riassunti di terapeutica e patologia,* 8, 306, 1936.

Hahn. — Neue Thymussubstanz. *Vestnik jugoslav radiologie,* 483, 1936.

Halman et Marshall. — On relation between Thymus and generative organs. *Proccedings on the royal society, London,* 88, 68, 1914.

Hammar. — Morphologie des Thymus. *Barth Leipzig,* 1936.
(Analyse très complète des travaux de Hammar et son école).

Hammar. — Lokalisation des C - vitamins in Thymus und Lymphknoten. *Zeitschrift für mikroskopisch-anatomische Forschung,* 43, 23, 1938.

Hammar. — Zur Frage ob der Thymus Vitamin B enthält. *Ibid.,* 42, 447, 1937.

Hammet. — Studies on thyroïd apparatus. *Endocrinology,* 10, 371, 1927.

Hart. — Funktion des Thymus. *Jahrbuch für Kinderheilkunde,* 86, 318, 1917.

Hart et Nordmann. — Experimentelle Studien über die Bedeutung des Thymus. *Klinische Wochenschrift,* 47, 814, 1910 ; *Archiv für klinische Chirurgie,* 106, 172, 1915.

Hatai. — Growth of rats as affected by gonadectomy. *Journa lof experimental Zoology,* 18, 1, 1915.

Hertz. — Einfluss der Schilddrüse und Thymus auf den respiratorischen Grundumsatz. *Zeitschrift für Tierzucht,* 9, 1, 1927.

Hewer (Mlle). — Effects of thymus feeding on the activity of reproduction. *Journal of physiology,* 47, 479, 1913.

Hirota. — Relation entre le thymus et les vitamines. *Folia endocrinologica japonica,* 13, 41, 1937 (Article japonais, résumé allemand).

Hirota et Okamoto. — Studien über Thymusfunktion und Wasserstoffwechsel. *Oriental journal of diseases of infants,* 21, 48, 1937.

Hofmeister. — Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. *Bruns' Beiträg,* 11, 441, 1894.

HOSKINS (Mlle). — Congenital thyroïdism. *American journal of physiology*, 26, 426, 1910.

HOSKINS (Mlle). — Extirpation and transplantation of thymus. *Endocrinology*, 5, 763, 1921.

HOUSSAY ET LASCARO-GONZALÈS. — Le thymus des chiens hypophyseoprives. *Comptes rendus de al Société de Biologie*, 117, 463, 1934.

IMAMURA. — Einfluss des Thymusextraktes auf den Serumkalkgehalt beim Kaninchen. *Nagasaki Igakkai-Zaisshi*, 14, 1874, 1936.

IN. — Uber den Zusammenhang zwischen Thymus und Genitalorganen. *Journal of the Chosen medical Association*, 29, 128, 1939.

IVAKIRI. — Recherches sur l'influence des rayons ultra-violets sur la croissance des os. *Folia endocrinologica japonica*, 13, 77, 1938 (Article japonais, résumé allemand)

JOLLY. — Les organes lympho-épithéliaux. *Le sang*, 10, 125, 1936.

JOLY ET LIEURE. — Influence de la castration sur le thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 112, 1929.

JONES. — Enzyme des Thymus. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 41, 101, 1903.

KAHN. — Zur Frage der Wirkung von Thymus und Schilddrüse auf das Wachstum der Froschlarven. *Pflügers Archiv*, 163, 384, 1916.

KAPRAN. — Effets de l'hypophysectomie sur le thymus. *Z. med. ciklu*, 2, 501, 1932 (Russe).

KIJONARI. — Influence du thymus sur la croissance des os. *Folia endocrinologica japonica*, 3, 37, 1927 (Japonais, résumé allemand)

KIJONARI. — Influence of various ductless glands upon the thymus. *Ibid.*, 4, 61, 1928.

KIJONARI. — Influence du thymus et des gonades sur la croissance des os. *Ibid.*, 4, 89, 1929.

KINUGASA. — Functions of the cortex and the medulla of the thymus. *Keijo medical journal*, 4, 61, 1928.

KLEIN. — Effets de l'urine des femmes enceintes sur le thymus. *Cas. lek. cesk.*, 1935, 1157.

KLEIN. — Thymus und Schwangerschaft. *Klinische Wochenschrift*, 1936/11, 1443.

KLEIN. — Einfluss von Schwangerenharn auf Thymus und Schilddrüse kastrierter Meerschweinchen. *Ibid.*, 1936/11, 1561.

KLEIN. — Thymus und lymphatisches System. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1937/1, 829.

KLEIN. — Verhältnis zwischen Schilddrüse und Thymus. *Virchows Archiv*, 301, 736, 1938.

KLEIN. — Prolanwirkung auf den röntgenbestrahlten Thymus der Meerschweinchen *Frankfurter Zeitung für Pathologie*, 52, 221, 1938.

KOMISSARENKO. — Influence du thymus sur la croissance des jeunes chiens. *Eksper. med.*, 6, 35, 1937 (Ucranien).

KLIWANSKAJA-KROLL (Mme). — Hyperthyroïdismus. *Virchows Archiv*, 272, 430, 1929.

KLOSE. — Thymusextirpation und ihre Folgen. *Archiv. für klinische Chirurgie*, 92, 1125, 1910.

KLOSE ET VOGT. — Klinik und Biologie des Thymus. *Bruns' Beiträg*, 1, 69, 1910.

KNIPPING. — Beitrag zur Physiologie des Thymus. *Zeitschrift für experimentelle Medizin*, 3, 378, 1924.

KOANA. — Experimentelle Studien über den Einfluss der Epithelkörperhormone auf die endokrinen Organe. *Transactions of the japanese society of pathology*, 26, 483, 1936.

KRIZENECKY. — Uber den Einfluss der Schilddrüse und des Thymus auf die Entwicklung des Gefieders. *Roux' Archiv*, 107, 583, 1926.

KRIZENECKY. — Importance du thymus et de la thyroïde pour la régeneration du plumage. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 96, 1427, 1927.

KRIZENECKY. — Das Gefieder des Geflugels in seiner Abhängigkeit von den endokrinen Drüsen. *Archiv. für Geflügelkunde*, 1, 246, 1927.

KRIZENECKY. — Antagonisme du thymus et de la thyroïde au point de vue de leur influence sur le poids. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 98, 1031, 1928.

KRIZENECKY ET PODHRASKY. — Zur Frage der entwicklungsmechanisch-antagonistischen Wirkung von Thymus und Schilddrüse. *Roux Archiv*, 108, 6, 1926 ; 111, 577, 1927.

KROCKERT. — Thymus beim Mastschwein. *Thèse*, Leipzig, 1933.

KROCKERT. — Entwicklungsänderungen der Fischart Cycliden durch Verabreichung von Schilddrüse und Thymus. *Zeitschrift für experimentelle Medizin*, 99, 451, 1936.

KURUVILLA. — Thymus action on testes. *Indian veterinary, journal,* 6, 206, 1930.

KUTSCHER. — Proteolytische Fermente des Thymus. *Zeitschrift für physiologische Chemie.* 34, 114, 1906.

LAMPE. — Biologische Bedeutung des Thymus auf Grund neuer experimenteller Studien. *Medizinische Klinik,* 8, 1117, 1912.

LANDENBACH. — Expériences sur la fonction hématopoïétique de la rate. *Archives de physiologie,* 8, 693, 1896.

LANGERHANS ET SAWELIEW. — Beiträge zur Physiologie der Brustdrüse. *Virchows Archiv,* 134, 344, 1893.

LARSEN ET FISHER. — Effects of thymus, muscle and pituitary extracts on normal and thyro-parathyreoectomised dog. *American journal physiology,* 84, 330, 1928.

LEBLOND ET SEGAL. — Action des toxiques sur le thymus des animaux sans surrénales. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 129, 838, 1938.

LENART. — Thymusfunktion. *Ergebnisse der inneren Medizin,* 50, 1, 1936 (Excellente revue d'ensemble).

LEVIE, NYLDERT ET DINGEMANSE. — Influence of growth promoting and sex hormones on the thymus weight. *Acta brev. neerland. physiological.,* 9, 50, 1939.

LIDDO. — Effetti dell' alimentazione timica nel ratto albimo. *Bollettino della societa italiana di biologia sperimentale,* 8, 267, 1933.

LOEWE ET VOSS. — Beziehungen zwischen Thymus und Keimdrüsen. *Archiv. für Gynaekologie,* 143, 557, 1931.

LOW. — Negative effects of endocrine extracts on the thymus of the white rat. *Endocrinology,* 22, 443, 1938.

LUCIEN. — Hypertrophie du thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 64, 921, 1908.

LUCIEN ET PARISOT. — Contribution à l'étude fonctionnelle du thymus. *Archives de médecine expérimentale,* 22, 98, 1910.

LUKACS. — Azione dell' estratto timico ed ipofisare sulla contrazione uterina. *Rivista italiana ginecologica,* 17, 305, 1934.

MAC KAY ET BARNES. — Effects of feeding thymus upon growth. *Proceedings of the Society of experimental Biology and Medicin,* 321, 309, 1935.

MAC LENNAN. — Experimental investigations into the function of the thymus. *Glascow medical journal,* 70, 97, 1905.

MACCIOTTA. — Rapporto timo-milza nell'accrescimento. *Clinica pediatrica,* 10, 17, 1928.

MACCO. — Timectomia e colpo di calore. *Archivio italiano medicale, sperimentale,* 1, 467, 1938.

MADRUZZA. — Contributo sperimentale alle correlazioni fra timo e genitali. *Rivista italiana ginecologica,* 10, 641, 1929.

MAEDA. — Hormone und Gewebsatmung. *Folia endocrin. japonica,* 6, 1, 1930.

MARCO ET MARCONI. — Contributo allo studio delle funzioni del timo. *Archivi di scienze biologiche,* 21, 381, 1935.

MARCONI. — Tecnica della timectomia. *Bollettino della societa italiana di biologia sperimentale,* 12, 43, 1937.

MARCONI. — Contributo allo studio delle funzione del timo. *Archivio di scienze biologiche,* 23, 86, 1937.

MARINE, MANLEY ET BOWAN. — Influence of thyroïdectomy, gonadectomy and suprarenalectomy on the thymus gland of rabbits. *Journal of experimental medicine,* 40, 429, 1924.

MARINE. — Relation of suprarenal cortex and thymus glands. *Archiv of pathology and laboratory medicine,* 1, 175, 1926.

MARIQUE. — Quinze cas de thymectomie. *Scalpel,* 75, 50, 1922.

MARSIGLI. — Alterazioni del scheletto nasale secondarie all' ablazione del timo. *Valsalva,* 11, 3, 1935.

MATSUI ET TAMURA. — Effects of gonadectomy on the weight of thymus. *British journal of experimental Biology,* 3, 207, 1926.

Matteace. — Rapporti fra timo, organi genitali ed ipofisi. *Annali ostetriche,* 58, 1715, 1939.

Matti. — Beiträge zur Physiologie des Thymus. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie,* 24, 665, 1911.

Matti. — Physiologie und Pathologie des Thymus. *Ibid.,* 10, 1, 1913.

Mendel. — Some effects of thymus removal in chicken. *American journal of physiology,* 123, 319, 1938.

Mendel. — Thymus und Rachitis. *München. medizinische Wochenschrift,* 1902/1, 134.

Messini. — Blutzucker und Thymus. *Archiv für experimentelle Pathologie,* 161, 247, 1921.

Messini. — Azione combinata del timo e dell'ergosterina irradiata sul rachitismo sperimentale. *Bolletino della societa italiana di biologia sperimentale,* 7, 941, 1932.

Messini. — Timo e ricambio degli idrati di carbone. *Bollettino dell' academia medicale di Roma,* 58, 318, 1932.

Messini. — Contributo sperimentale allo studio della funzione del timo. *Bollettino della societa italiana biologica sperimentale,* 7, 815, 1932 et *14^e Congrès International de Physiologie,* 1932, p. 179.

Messini et Coppo. — Richerche sul rapporto fra ormoni e vitamine. *Archivie italiani biochimiche,* 7, 195, 1935.

Messini et Poli. — Richerche sulla colesterinemia in rapporto alla correlazione fra timo e midollare surrenale. *Atti societa medicale di Padova,* 9, 297, 1931.

Meyer et Simons. — Treatment of mouse carcinoma with thymus extract. *American journal cancer.* 15, 2271, 1931.

Mettenheim. — Verhalten des Thymus in Gesundheit und Krankheit. *Zeitschrift für Kinderheilkunde,* 46, 55.

Miyagawa et Wada. — The influence of the constituents of thymus cells on the growth. *Scientific reports from the governemental institute for infants diseases.* Tokio, 1914.

Miller. — Effects on blood pressure of organ extracts. *Journal physiological,* 43, 243, 1911.

Mizuno et Hirota. — Ueber Einfluss des Thymus auf den Gaswechsel. *Folia endocrinologico japonica,* 13, 75, 1938.

Moorhead. — The thymus gland. *Practicioner,* 75, 733, 1905.

Morel et Gineste. — Action des implantations répétées de thyroïde, de thymus et de corticosurrénale sur la thyroïde du jeune lapin. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 130, 459, 1939.

Morgan et Grierson. — Effect of thymectomy in young fowl. *Anatomical records,* 47, 101, 1930.

Muto. — Relations between thymus and sexual glands. *Transactions of the japanese society of science,* 21, 179, 1931.

Nelson. — Ueber die Thymus. *Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie,* 59, 336, 1908.

Neumeyer. — Beziehungen zwischen Thymus und Schildrrüse. *Zentralblatt fur Chirurgie,* 1939, 690.

Nevalony. — Recherches sur le rôle du thymus et de la thyroïde dans la croissance des plumes. *Vestnik ceskoslovenske akad.,* 3, 225, 1927.

Nishimura. — Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne des animaux nourris de thymus. *Folia endocrinologica japonica,* 4, 67, 1928.

Nishimura et Tanaka. — Modifications des glandes à sécrétion interne des rats hypervitaminés. *Folia endocrinologica japonica,* 5, 39, 1929.

Nitschke. — Vorkommen tetanigener Substanzen im Urin spasmophiler Säugleinge. *Klinische Wochenschrift,* 1932/1, 726.

Nitzescu et Benetato. — Physiologie du Thymus. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 111, 339, 1932.

Ocaranza. — Modifications du sang après thymectomie totale. *Revista maxicana de biologia,* 7, 1927 (Espagnol).

Odinet. — Morphologie et physiologie du thymus. *Thèse,* Paris, 1934.

Ohnishi. — Influence des glandes à sécrétion interne sur le développement de l'embryon de poulet. *Folia endocrinologica japonica.* 6, 54, 1930 (Japonais, résumé allemand).

ORNSTEIN ET LUCINESCO. — Thymectomie et calcemie. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 127, 1039, 1938.

ORNSTEIN ET LUCINESCO. — Métabolisme lipoïdique et thymus. *Bulletin de société roumaine d'endocrinologie,* 3, 261, 1937.

OULESKO-STROGANOWA. — Einfluss des Thymus auf das Wachstum bösartiger Geschwülste. *Akus. i Ginek,* 11, 104, 1937.

PAPPENHEIM. — Normal and pathological histology of the thymus. *Journal of medical research,* 22, 1, 1910.

PAPPENHEIM. — Recent advances in thymus research. *Journal of the american medical association,* 9, 212, 1914.

PAPPENHEIM. — Thymusausschaltung an der weissen Ratte. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie,* 25, 249, 1914.

PAPPENHEIM. — Effects of the early extirpation of thymus. *Journal of experimental medicine,* 9, 319, 1914.

PARHON ET CAHANE. — Recherches sur l'action de l'extrait de thymus sur la croissance. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 106, 756, 1931.

PARHON ET CAHANE. — Recherches concernant l'action de la castration, du traitement thymique et de celui-ci combiné à la castration sur le poids des organes. *Bulletin de la société roumaine d'endocrinologie,* 3, 75, 1937.

PARHON ET CAHANE. — Considérations sur les variations morphologiques du thymus chez le rat surrénalectomisé. *Ibid.,* 3, 270, 1937.

PARHON ET CAHANE. — Influence des extraits thymiques sur le glycogène hépatique. *Ibid.,* 3, 259, 1937.

PARHON ET CAHANE. — Influence de thymectomie et de celle-ci associée au traitement thyroïdien sur les gonades des oiseaux. *Ibid.,* 3, 263, 1937.

PARHON ET CAHANE. — Recherches sur le glycogène hépatique des oiseaux ethymés. *Bulletin de la Société roumaine d'endocrinologie,* 4, 181, 1938.

PARHON ET CAHANE. — Nouvelles recherches sur la fonction génitale des oiseaux ethymés. *Ibid.,* 22, 73, 1939.

PARHON ET MARZA. — Teneur en eau des organes après castration. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 95, 781, 1936.

PARHON ET COBAN. — Influence de la thymectomie sur la croissance des oiseaux. *Bulletin de la Société roumaine de neurologie,* 2, 145, 1936.

PARI. — Diminuzione della resistenza alle infezioni dome causa della morte delle rane stimizzate. *Gazetta degli ospedali e cliniche,* 6, 321, 1905.

PARISOT. — Action du thymus sur la pression artérielle. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 64, 749, 1908.

PARK. — Extirpation of thymus in guinea pig. *Journal of experimental medicine,* 25, 129, 1917.

PARK ET MAC CLURE. — The results of extirpation of thymus in the dog. *American journal of diseases of children,* 18, 318, 1919.

PATON. — Relationship between thymus and sexual organs. *Journal of physiology,* 32, 29, 1905.

PATON. — Thymus and sexual organs. *Journal of physiology,* 42, 267, 1911.

PATON. — Relationship of thymus and testes to the growth. *Edimburg medical journal,* 33, 351, 1926.

PATON ET GOODALL. — Contribution to the physiology of the thymus. *Journal of physiology,* 31, 49, 1904.

PATTA. — Contribution critique à l'étude des extraits d'organes sur la circulation. *Archives italiennes de boilogie,* 48, 191, 1907.

PEARCE ET VAN ALLEN. — Effect of the thyroïd-and thymectomy on the experimental syphilis of the rabbit. *Journal of experimental medicine,* 43, 297, 1926.

PERRIER. — Modifications histologiques de l'hypophyse, etc... *Revue médicale suisse romande,* 30, 200, 1910.

PICADO ET ROTTER. — Précipitines naturelles antithymiques et antigonadiques du sérum du cobaye. *Revue française d'endocrinologie,* 15, 173, 1937.

Podhrasky. — Einfluss de Thymus und der Thyreoidea auf das Wachstum der Hühner. *Vestvik cesko Akad.*, 6, 12, 1930.

Polk et Rose. — Late effect of irradiation of the thymus. *American journal Roentgen*, 36, 498, 1936.

Popper. — Wirkung der Thymusextrakte. *Sitzungsbedichte der K. Akad. Wien*, 114, 539, 1909.

Poplielski. — Neue blutdrucksteigernde Substanzen. *Zentralblatt für Physiologie*, 23, 137, 1909.

Pugliese. — Recherches sur les substances actives des organes et des tissus. *Journal de physiologie et de pathologie générales*, 17, 254, 1903.

Prymak. — Entwicklung der lymphatischen Elemente bei Knochenfischen. *Anatomischer Anzeiger*, 1901, p. 1.

Rathke. — Bedeutung des Thymus im Basedow. *Archiv für klinische Chirurgie*, 191, 769, 1938.

Ranzi et Tandler. — Thymusextirpationen. *Wien, Klinische Wochenschrift*, 22, 1909, 980.

Reiss, Winter et Halpern. — Einfluss des Thymus-und-Milzextraktes auf den Kalkstoffwechsel. *Endokrinologie*, 5, 230, 1929.

Renton. — Experimental study of extirpation and transplantation of thymus. *Glasgow medical journal*, 86, 14, 1916.

Renton et Robertson. — Thymectomy and its relation to rickets. *Journalof pathology and bacteriology*, 21, 1, 1916.

Riddle. — Endocrine regulation of reproduction. *Endocrinology*, 13, 311, 1929.

Riddle et Krizenecky. — Studies on the physiology of reproduction on birds. *American journal of physiology*, 97, 343, 1931.

Restelli. — De thymo observationes. *Turin*, 1845.

Roelands et Waele. — Antagonisme entre le thymus et la thyroïde. *Annales de physiologie*, 12, 784, 1936.

Romeis. — Versuche über den Einfluss der Thymusfütterung auf Amphibien. *Klinische Wochenschrift*, 5, 975, 1926.

Ronisvalle. — Contributo sperimentale alla conoscenza della correlazione timogenitale. *Archivi di ostretrica*, 17, 643, 1930.

Rossani. — Influenza di alcuni ormoni sur rachitismo. *Archivi italiani di pediatria*, 4, 257, 1936.

Rowntree, Clark, Steinberg et Hanson. — Biological effects of thymus extract. *Journal of the american medicine ass.*, 104, 1425, 1934.

Shannon. — Further studies on thymus and pineal glands. *Ann. of international medicine*, 9, 356, 1935.

Ruben. — Embryologie des Thymus. *Anatomischer Anzeiger*, 39, 571, 1911.

Ruyter. — Einfluss des Vitamin A auf den Thymus. *Nedrl. Tijdschr. Geneesk.*, 1934, 606.

Sato. — Uber den Calciumstoffwechsel des Fetus. *Journal of Chosen medicine ass.*, 28, 63, 1938.

Scalone. — Richerche sul trapianto de timo. *Gazetta internationale di medicina*, 1900, N° 5, p. 86.

Scapaticci. — Influenza della timectomia e selenectomia sul sviluppo del coniglio. *Bollettino di societa italiana di biologia sperimentale*, 13, 110, 1938.

Scapaticci. — Influenza della timectomia e spelectomia sul sviluppo del coniglio. *Bolletto di societa italiana di biologia sperimentale*, 13, 110, 1938.

Scheer. — Hormone und Vitamine. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 108, 79, 1925.

Scheer. — Beziehungen zwischen Hormonen und Vitaminen. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. 39, 166, 1925.

Schiaparelli et Bassi. — Influenza delle tiroide e del timo sul comportamento della fosfatemia. *Rivista di clinica pediatrica*, 32, 1217, 1934.

Schneider et Nitschke. — Beeinflussung des Grundumsatzes mit standardisierten Thymus- und Milzextrakt. *Deutsche Klinische Wochenschrift*, 1930/11, 44, 89.

Schockaert. — Action spécifique de l'extrait préhypohysaire sur le thymus du canard. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 105, 226, 1930.

Scholtz. — Thymusextrakt und Blukalkspiegel. *Biochemische Zeitschrift,* 259, 384, 1933 ; Beeinflussung des Hyperparathyroidismus durch Thymus präparate. *Zeitschrift für experimentelle med.,* 85, 547, 1932.

Schulze. — Experimentelle Unterschungen über die Beziehung des Thymus zum endokrinen und lymphatischen System. *Virchows Archiv,* 291, 461, 1933.

Schwarz et Lederer. — Uber das Vorkommen von Cholin in Thymusdrüsen. *Pflügers Archiv,* 124, 352, 1908.

Seiler. — Einfluss des Thymus auf Blutbildung und Blutbild. *Mitteil. a. d. Grenzgebieten von Medizin und Chriurgie,* 24, 864, 1912.

Simonetti. — Il timo organo ematopoietico. *Monitore italiano zoologico,* 48, 298, 1938.

Sinnhuber. — Beziehungen des Thymus zum Kalkstoffwechsel. *Zeitschrift für Klinische Medizin,* 54, 38, 1904.

Sklower. — Einfluss von Schilddrüse und Thymus auf das Gewicht der Forellen. *Zeitschrift für Fischerei,* 25, 549, 1927.

Sklower. — Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymus. *Ibid., für Wissenschrift Biologie Abt.,* C 6, 150, 192 ; *Zoologischer Anzeiger,* 2, 1927.

Smith. — Effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus. *Anatomical records,* 47, 119, 1930.

Soli. — Auto-Riassunti. *Archivi italiani di biologia,* 47, 115, 1907.

Soli. — Influenza del timo sul sviluppo del scheletto. *Pathologica,* 1, 273, 1909.

Sommer et Floercken. — Funktion des Thymus. *Sitzungsberichte der deutschen physikalischen und medizin. Gesell. Würzburg,* 1908, 45.

Speidel. — Significance of the changes in the thymus of thyroid-treated frog larvae. *American journal of anatomy,* 37, 141, 1926.

Spence. — Effect of vitamine deficiency on the structure of thyroid and thymus. *British journal of experimental Pathology,* 13, 157, 1932.

Spreter. — Technik der Thymektomie an der Ratte. *Zeitschrift für experimentelle Medizin,* 94, 632, 1934.

Spreter. — Auswirkung der Extirpation des Epithelkörperchen und des Thymus bei der Ratte. *Ibid.,* 96, 95, 1935.

Squadrini. — Il comportamento del timo nelle varie etc. *Pathologica,* 2, 11, 1910.

Stauber. — Uber das embryonale Auftreten der diastatischen Fermente. *Archiv für die gesamte Physiologie,* 114, 619, 1906.

Stinger. — Einfluss des Thymus auf den N-Stoffwechsel Bavitaminöser Tiere. *Folia endocrina japonica,* 7, 182.

Svehla. — Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der inneren Sekretion des Thymus. *Archiv fur experimentelle Pathologie und Thcrapie,* 43, 321, 1900.

Terni. — Modificazioni del timo dei uccelli in seguito alla castrazione. *Reale Academia dei Lincei,* 6, 335, 1927.

Thurner. — Einfluss des Thymuextraktes auf die Muskelermüdung. *Pflugers Archiv,* 202, 444, 1924.

Tongu. — Recherches expérimentales sur la transplantation du thymus. *Mitteilungen der medizinischen Fakultât, Tokio,* 14, 259, 1915.

Taibel. — Effetto della bursectomia sul timo. *Rivisto di biologia,* 24, 364, 1938.

Takao. — Zur Frage des Antagonismus von Thymus und Thyreoidea. *Pflugers Archiv,* 213, 192, 1926.

Tandler et Gross. — Unterschungen an Skopzen. *Wiener Klinische Wochenschrift,* 21, 277, 1908.

Tangl. — Einfluss von Milz-Thymus-und Thyreoideaextrakt auf das Wachstum. *Biochemische Zeitschrift,* 182, 418, 1927.

Travia. — Richerche sperimentali sulla iperglicemia adrenalinica degli animali stimizzati. *Archi. internationales de Pharmacologie,* 33, 357, 1936.

Trentini. — Influenza del siero di conigli castrati sullo sviluppo del timo. *Pathologica,* 18, 392, 1926.

Treupel. — Stoffwechseluntersuchungen bei mit Jodothyrin behandeltem Myxoedem. *Munchener medizinische Wochenschrift,* 43, 884, 1896.

Turpin, Serane et Valletta. — Influence de la thymectomie sur le glutathion hépatique du rat. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 127, 96, 1938.

Uhlenhuth. — Antagonism between thymus and parathyroid glands. *Journal of general physiology,* 1, 23, 1918.

Uno. — Modifications du thymus après extirpation de la thyroïde. *Okayama Igakkai-Zaisshi,* 44, 2081, 1932 (Japonais, résumé allemand).

Uno. — Modifications de thyroïde après extirpation du thymus. *Ibid.,* 45, 602, 1933 (Japonais, résumé allemand).

Uno. — Modifications des ovaires après extirpation du thymus. *Ibid.,* 46, 979, 1934 (Japonais, résumé allemand).

Uno et Ikuji. — Modifications de l'appareil de Golgi des cellules du fois après extirpation du thymus. *Ibid.,* 45, 2550, 1933 (Japonais, résumé allemand).

Utterstroem. — Contribution à l'étude des effets de hyperthyroïdisme. *Archives de médecine expérimentale,* 22, 550, 1910.

Ver Eecke. — Modifications fonctionnelles du thymus des grenouilles. *Bulletin de l'Académie royale de médecine,* Bruxelles, 13, 4e série, 1899.

Vincent. — Physiological effects of thymus extract. *Archives of physiology,* 30, 17, 1904.

Vincent. — Results of extirpation of the thymus. *Journal of physiology,* 30, 83, 1904.

Vincent et Shen. — Effects of intravascular injections of extracts of animal tissues. *British journal of experimental medicine,* 29, 242, 1903.

Wada. — Influence of constituents of thymus cells parenterally introduced. *Scientific reports from the govern. institute for infectious diseases,* Tokio, 5, 373, 1927.

Walter. — Thymus und Keimdrüsen. *Archiv fur Gynaekologie,* 141, 47, 1930.

Wassitzki et Wassitzki. — Antikörpergehalt tierischer Gewebe nach Thymusextrakt behandlung. *Wiener klinische Wochenschrift,* 1934/1, 797.

Watanabe. — Thymusstudien. *Transactions of the japanese pathological society,* 20, 257, 1930.

Winiwarter. — Influence de la gestation sur les ilôts thymiques de la thyroïde. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 95, 1445, 1926.

Winkler. — Thymushormon und Schweinemast. *Archiv fur Tiernahrung,* 7, 346, 1932.

Wolfram. — Wirkung von lebensfrischen Thymus. *Thèse,* Berne, 1909.

Worms et Pigache. — Etat histologique du thymus après thyroïdectomie. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 67, 500, 1909.

Zahn. — Einfluss von Thyreoidea auf Thymus. *Thèse Erlangen,* 1931.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ :

ANATOMO-PATHOLOGIE DES AVITAMINOSES

VU ET APPROUVÉ :

Clermont-Ferrand, le 17 Décembre 1940

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. DANJON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Clermont-Ferrand (Strasbourg), le 27 Décembre 1940

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
Président du Conseil de l'Université,

A. TERRACHER.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 3
HISTORIQUE 4
I. — Conséquences de la thymectomie 4
II. — Conséquences de l'hyperthymisation 9
A. Effets toxiques des préparations de thymus 9
B. Effets de l'hyperthymisation sur le développement 11
a. Amphibiens 11
b. Mammifères 12
III. — Interactions du thymus et d'autres organes 16
MÉTHODES ET TECHNIQUE 27
L'ÉTAT THYMIPRIVE 28
ACTION DE L'EXTRAIT DE THYMUS SUR LE COBAYE THYMIPRIVE 34
ACTION DE L'EXTRAIT DE THYMUS SUR LE COBAYE NORMAL 41
ACTION DE DIVERSES HORMONES SUR LE COBAYE THYMIPRIVE 49
I. — La thyroxine 49
II. — L'hypophyse 54
III. — Les glandes génitales 57
EFFETS DE LA CASTRATION SUR LE COBAYE THYMIPRIVE 57
II. — ACTION DES HORMONES SEXUELLES SUR LE COBAYE THYMIPRIVE 59
1° *La testostérone* 59
2° *L'oestrone* 60
3° *La progestérone* 62
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 63
BIBLIOGRAPHIE 67